

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЦИТРИН ВОЛЬФ ЯКОВИЧ

УДК 612.014.461:544.653.2/.3:612.466

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ
НИРОК ПРИ ВОДНОМУ ДІУРЕЗІ З НАСИЧЕННЯМ ВОДНОМ

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

_____ Цитрін В.Я.

Науковий керівник: Роговий Юрій Євгенович, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Цитрин В.Я. Патолофізіологічні механізми гострого ушкодження нирок при водному діурезі з насиченням воднем. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі щодо патогенезу впливу розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення та фосфорування, синдромі по-reflow на ранній поліуріуричній стадії сулемової нефропатії за умов гіпонатрієвого раціону харчування та синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю. Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу $-297,9 \pm 5,27$ мВ з насиченням воднем 1,2 ppm порівняно з індукованим діурезом від'ємного окисно-відновного потенціалу $-304,5 \pm 4,79$ мВ без насичення воднем викликає відновлення швидкості клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції і проксимальної реабсорбції іонів натрію з $11,89 \pm 0,550$ мкмоль/ хв · 100 г до $18,74 \pm 0,560$ мкмоль/ хв · 100 г ($p < 0,01$) та зниження втрат білка з сечею з $0,157 \pm 0,0080$ мг/2 год · 100 г до $0,055 \pm 0,0040$ мг/2 год · 100 г ($p < 0,01$) із-за відсутності активації механізму базального тонуусу судин кіркової речовини нирок, що пояснюється високою проникністю молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин. Використання кореляційного, регресійного та багатофакторного регресійного аналізів підтверджують встановлені зміни. У період формування синдрому по-reflow

у щурів на низьконатрієвій дієті через 72 год після введення сулеми показана протекторна властивість молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона із покращанням його функціонального стану, енергетичного забезпечення, виявлено протинабряковий ($p < 0,02$), антиоксидантний вплив, що ймовірно буде сприяти можливості розриву великих та малих вадних кіл антиоксидантним розчином H_2 за рахунок високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит. За гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан проксимального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу ($p < 0,01$), підвищує активність сукцинатдегідрогенази ($p < 0,02$) в цьому відділі нефрона і зменшує калійуретичний вплив альдостерону за рахунок гальмування активності тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові ($p < 0,01$), лізису азоколагену, азоальбуміну, азоказеїну та продуктів перекисного окиснення ліпідів малонового альдегіда ($p < 0,01$) і дієнових кон'югат ($p < 0,02$) за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. За умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан дистального каналця ($p < 0,05$), зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона ($p < 0,05$) і зменшує концентрацію іонів калію в сечі на тлі зниження окисно-відновного

потенціалу сечі до від'ємних значень ($p < 0,01$). Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну – 1-бета, інтерлейкіну - 6 в плазмі крові, сумарну, ферментативну, неферментативну фібринолітичну активності, продукти перекисного окиснення ліпідів малоновий альдегід, дієнові кон'югати, окисну модифікацію білків у кірковій речовині нирок ($p < 0,05$) за їх гіпоксії із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування. Протекторний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до ліквідації дисбактеріозу, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращує загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта ($p < 0,05$), зменшує ступінь протеїнурії та відновлює фібринолітичну активність сечі. Захисний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю покращує функціональний стан проксимального каналця нирок ($p < 0,05$) за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриду, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєданого патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показано, що навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу насиченням воднем порівняно до індукованого діурезу від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем викликає відновлення швидкості клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції і проксимальної реабсорбції іонів натрію та зниження втрат білка з сечею із-за відсутності активації механізму базального тону судин кіркової речовини нирок, що пояснюється високою проникністю молекулярного водню та рівномірним

постачанням електронів до всіх органів і тканин. Вперше встановлено, що у період формування синдрому *no-reflow* у щурів на низьконатрієвій дієті через 72 год після введення сулеми показана протекторна властивість молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона із покращанням його функціонального стану, енергетичного забезпечення, виявлено протинабряковий, антиоксидантний вплив, що сприяє розриву великих та малих вадних кіл антиоксидантним розчином молекулярного водню за рахунок його високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит. Вперше показано, що за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан проксимального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в цьому відділі нефрона і зменшує калійуретичний вплив альдостерону за рахунок гальмування активності тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Вперше показано, що використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, лізису азоколагену, азоальбуміну, азоказеїну та продуктів перекисного окиснення ліпідів малонового альдегіда і дієнових кон'югат за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Вперше встановлено, що за умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан дистального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі

нефрона і зменшує концентрацію іонів калію в сечі на тлі зниження окисно-відновного потенціалу сечі до від'ємних значень. Вперше встановлений протекторний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до ліквідації дисбактеріозу, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращує загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта, зменшує ступінь протеїнурії та відновлює фібринолітичну активність сечі. Вперше показано, що захисний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю покращує функціональний стан проксимального каналця нирок за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриту, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєднаного патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

Практичне значення отриманих результатів. Для покращання функціонального стану, енергетичного потенціалу нирок, забезпечення протинабрякової дії, антиоксидантного впливу, розриву великих та малих вадних кіл у період формування синдрому no-reflow при гострому ушкодженні нирок доцільно використовувати протекторний вплив антиоксидантного розчину молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона за рахунок його високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит. Враховуючи властивість розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем покращувати функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії, доцільно його застосовувати для покращання функціонального стану проксимального відділу нефрона за даного патологічного процесу. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей доцільно використовувати для корекції функціонально-біохімічних процесів нирок за гіпоксії із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування. Для

покращання лікувальних програм при розвитку уражень нирок за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю доцільним є розгляд питання щодо вживання в щоденному раціоні для профілактики та лікування антиоксидантного розчину негативного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його високих антиоксидантних, енергетичних властивостей та здатності легко проникати в клітини, осередки ішемії, запалення, досягати мітохондрій та вибірково нейтралізувати гідроксильний радикал і пероксинітрит.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (м. Київ), Івано-Франківського національного медичного університету.

Ключові слова: молекулярний водень, від'ємний окисно-відновний потенціал, реперфузійний синдром no-reflow, гемічна гіпоксія, розщеплення окиснення і фосфорування, синдром подразненого кишечника, перекисне окиснення ліпідів, нирки, морфо-функціональні зміни, системне лікування.

ANNOTATION

Tsitrin V.Y. Pathophysiological mechanisms of acute kidney injury with watery diuresis with hydrogen saturation. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the scientific problem regarding the pathogenesis of the influence of a solution of negative redox potential with saturation of molecular hydrogen on the functional and biochemical processes of the kidneys during acute hemic hypoxia of medium severity, splitting of oxidation and phosphorylation, no-reflow syndrome in early polyuric stage of subacute nephropathy under conditions of hyposodium diet and irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea. Water loading of a negative redox potential of -297.9 ± 5.27 mV with hydrogen saturation of 1.2 ppm compared to induced diuresis of a negative redox potential of -304.5 ± 4.79 mV without hydrogen saturation causes recovery rates of glomerular filtration, filtration fraction and proximal reabsorption of sodium ions from 11.89 ± 0.550 $\mu\text{mol}/\text{min} \cdot 100$ g to 18.74 ± 0.560 $\mu\text{mol}/\text{min} \cdot 100$ g ($p < 0.01$) and a decrease in urinary protein loss from 0.157 ± 0.0080 mg/2 h $\cdot 100$ g to 0.055 ± 0.0040 mg/2 h $\cdot 100$ g ($p < 0.01$) due to the lack of activation of the mechanism of basal vascular tone of the renal cortical substance, which is explained by the high permeability of molecular hydrogen and uniform supply of electrons to all organs and tissues. The use of correlation, regression and multivariate regression analyzes confirm the established changes. During the formation of the no-reflow syndrome in rats on a low-sodium diet 72 hours after the introduction of subacute nephropathy, the protective property of molecular hydrogen on the proximal part of the nephron was shown, with an improvement in its functional state, energy supply, an anti-edematous ($p < 0.02$), antioxidant effect was revealed, which is likely to contribute to the possibility of breaking large and small vicious circles with H₂ antioxidant solution due to high permeability and ability to neutralize hydroxyl radical and peroxynitrite. In acute hemic hypoxia of medium severity, the application of a solution of negative redox potential saturated with molecular hydrogen due to its antioxidant, cytoprotective, energetic properties improves the condition of the proximal tubule, reduces the manifestations of tubular proteinuria ($p < 0.01$), increases the activity of succinate dehydrogenase ($p < 0.02$) in this part of the nephron and reduces the kaliuretic

effect of aldosterone by inhibiting the activity of tubulo-glomerular feedback and the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system. The use of a solution of negative redox potential saturated with molecular hydrogen due to its antioxidant, anti-inflammatory, nephroprotective properties has a protective effect on the kidneys and reduces the increased level of tumor necrosis factor-alpha in blood plasma ($p < 0.01$), lysis of azocollagen, azoalbumin, azocasein and lipid peroxidation products of malonaldehyde ($p < 0.01$) and diene conjugates ($p < 0.02$) during acute hemic hypoxia of moderate severity. Under conditions of kidney hypoxia due to the breakdown of oxidation and phosphorylation processes, the use of a solution of negative redox potential saturated with molecular hydrogen due to its antioxidant, cytoprotective, energetic properties improves the condition of the distal tubule ($p < 0.05$), reduces the manifestations of tubular proteinuria type, increases the activity of succinate dehydrogenase in the proximal part of the nephron ($p < 0.05$) and decreases the concentration of potassium ions in urine against the background of a decrease in the redox potential of urine to negative values ($p < 0.01$). The use of a solution of negative redox potential saturated with molecular hydrogen due to its antioxidant, anti-inflammatory, nephroprotective properties has a protective effect on the kidneys and reduces the increased level of pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta, interleukin-6 in plasma blood, total, enzymatic, non-enzymatic fibrinolytic activity, products of lipid peroxidation, malonaldehyde, diene conjugates, oxidative modification of proteins in the cortical substance of the kidneys ($p < 0.05$) during their hypoxia due to the breakdown of oxidation and phosphorylation processes. The protective effect of molecular hydrogen in irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea leads to the elimination of dysbiosis, intoxication syndrome, lipid peroxidation, improves the general condition of patients according to the Likert scale ($p < 0.05$), reduces the degree of proteinuria and restores the fibrinolytic activity of urine. The protective effect of molecular hydrogen in irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea improves the functional state of the proximal tubule of the kidneys ($p < 0.05$) due

to its high permeability and selective antioxidant activity for the neutralization of hydroxyl radicals and peroxynitrite, which contributes to the rupture of large and small vicious circles of the combined pathological process of intestinal and kidney damage.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time, it was shown that water loading of negative redox potential with hydrogen saturation compared to induced diuresis of negative redox potential without hydrogen saturation causes recovery of glomerular filtration rate, filtration fraction and proximal reabsorption of sodium ions and reduction of protein losses in urine from in the absence of activation of the mechanism of the basal tone of the vessels of the cortical substance of the kidneys, which is explained by the high permeability of molecular hydrogen and the uniform supply of electrons to all organs and tissues. For the first time, it was established that during the formation of the no-reflow syndrome in rats on a low-sodium diet, 72 hours after the introduction of sublimate, the protective property of molecular hydrogen on the proximal part of the nephron was shown, with an improvement in its functional state, energy supply, an anti-edematous and antioxidant effect was revealed, which promotes the rupture of large and small vicious circles with an antioxidant solution of molecular hydrogen due to its high permeability and ability to neutralize the hydroxyl radical and peroxynitrite. For the first time, it was shown that in acute hemic hypoxia of moderate severity, the application of a solution of negative redox potential saturated with molecular hydrogen due to its antioxidant, cytoprotective, energetic properties improves the condition of the proximal tubule, reduces the manifestations of tubular proteinuria, and increases the activity of succinate dehydrogenase in this department nephron and reduces the kaliuretic effect of aldosterone by inhibiting the activity of tubulo-glomerular feedback and the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system. It was shown for the first time that the use of a solution of negative redox potential saturated with molecular hydrogen due to its antioxidant, anti-inflammatory, nephroprotective properties has a protective effect on the kidneys and reduces the increased level of tumor

necrosis factor-alpha in blood plasma, lysis of azocollagen, azoalbumin, azocasein and products of lipid peroxidation of malonaldehyde and diene conjugates under acute hemic hypoxia of moderate severity. For the first time, it was established that under conditions of kidney hypoxia due to the breakdown of oxidation and phosphorylation processes, the use of a solution of negative redox potential saturated with molecular hydrogen due to its antioxidant, cytoprotective, energetic properties improves the condition of the distal tubule, reduces the manifestations of tubular proteinuria, increases the activity of succinate dehydrogenase in the proximal part of the nephron and reduces the concentration of potassium ions in urine against the background of a decrease in the redox potential of urine to negative values. The first established protective effect of molecular hydrogen for irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea leads to the elimination of dysbacteriosis, intoxication syndrome, lipid peroxidation, improves the general condition of patients according to the Likert scale, reduces the degree of proteinuria, and restores the fibrinolytic activity of urine. It was shown for the first time that the protective effect of molecular hydrogen in irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea improves the functional state of the proximal tubule of the kidneys due to its high permeability and selective antioxidant activity in neutralizing the hydroxyl radical and peroxynitrite, which contributes to the breaking of large and small vicious circles of the combined pathological process of damage intestines and kidneys.

The practical significance of the results obtained. To improve the functional state, energy potential of the kidneys, provide anti-edematous action, antioxidant effect, rupture of large and small vicious circles during the formation of the no-reflow syndrome in acute kidney damage, it is advisable to use the protective effect of the antioxidant solution of molecular hydrogen on the proximal part of the nephron due to its high permeability and ability to neutralize hydroxyl radical and peroxynitrite. Taking into account the property of the solution of negative redox potential with saturation of molecular hydrogen to improve the functional state of the kidneys under acute hemic hypoxia, it is

advisable to use it to improve the functional state of the proximal part of the nephron during this pathological process.

The use of a solution of negative redox potential with saturation with molecular hydrogen due to its antioxidant, anti-inflammatory, nephroprotective properties is advisable to use for the correction of functional and biochemical processes of the kidneys under hypoxia due to the breakdown of oxidation and phosphorylation processes. In order to improve treatment programs for the development of kidney lesions due to irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea, it is advisable to consider the issue of using in the daily diet for the prevention and treatment of an antioxidant solution of negative redox potential with saturation of molecular hydrogen due to its high antioxidant, energetic properties and ability it easily penetrates into cells, foci of ischemia, inflammation, reaches mitochondria and selectively neutralizes hydroxyl radical and peroxynitrite.

The materials of the dissertation work are implemented in the practice of scientific research and the educational process at the departments of pathological physiology of the institution of higher education of Bukovinian State Medical University, Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorba-chevsky, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, National Medical University named after O.O. Bohomolets (Kyiv), Ivano-Frankivsk National Medical University.

Key words: molecular hydrogen, negative redox potential, no-reflow reperfusion syndrome, hemic hypoxia, oxidation and phosphorylation breakdown, irritable bowel syndrome, lipid peroxidation, kidneys, morpho-functional changes, systemic treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Цитрін ВЯ. Дизрегуляційний механізм впливу води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функцію нирок. Буковинський медичний вісник. 2020;24 (4):93-8. doi: [10.24061/2413-](https://doi.org/10.24061/2413-)

0737.XXIV.4.96.2020.108 (Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

2. Rohovyi Y, Tsitrin V, Bilooka Y, Arkchipova L, Bilookiy V. Mechanism of influence of molecular hydrogen on the function of the proximal tubule of the nephron in irritable bowel syndrome. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(2):53-62. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.02.006](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.02.006) (Здобувач проводив обстеження хворих за впливу молекулярного водню, написання та підготовку статті до друку).

3. Роговий ЮЄ., Цитрін ВЯ. Вплив води від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на функцію нирок у щурів. Буковинський медичний вісник. 2022;26(1):23-8. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.3](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.3) (Здобувач проводив експериментальні дослідження, статистичний аналіз, написання та підготовку статті до друку).

4. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ, Білоокій ВВ. Патолофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10) (Здобувач проводив дослідження щодо впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії, написання та підготовку статті до друку).

5. Rohovyi YY, Tsitrin VY, Bilookiy VV, Sheremet MI, Kolesnik OV. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. Journal of Medicine and Life. 2022;15(11):1397-402. doi: [10.25122/jml-2022-0155](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0155) (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q3) (Здобувач проводив всі експериментальні дослідження щодо впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при розщепленні окиснення і фосфорування, написання та підготовку статті до друку).

6. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Патолофізіологічні механізми впливу молекулярного водню на функцію нирок за синдрому подразненого

кишечника. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023;1-2:70-7. doi: [10.5281/zenodo.7617612](https://doi.org/10.5281/zenodo.7617612) (Здобувач проводив дослідження впливу молекулярного водню на функцію нирок за синдрому подразненого кишечника, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Патофізіологія використання молекулярного водню в корекції синдрому по-reflow. В: Матеріали IV Міжнар. наук. конф. Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень; 2022 Лис 04; Тернопіль. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2022, с. 267-9. doi: [10.36074/mcnd-04.11.2022](https://doi.org/10.36074/mcnd-04.11.2022) (Здобувач провів експериментальні дослідження щодо використання молекулярного водню в корекції синдрому по-reflow, виконав підготовку статті до друку).

8. Цитрін ВЯ. Патофізіологія розриву великих та малих вадних кіл на поліуричній стадії сулемової нефропатії при водному діурезі з насиченням воднем. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 61-2. (Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

9. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ, Архіпова ЛГ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Патофізіологія впливу молекулярного водню на функцію проксимального каналця за синдрому подразненого кишечника. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Перші читання присвячені проф. Д.О. Альперну “Актуальні питання патологічної фізіології”; 2021 Бер 26; Харків. Харків; 2021, с. 126-8. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

10. Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функцію нирок у інтактних щурів. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку; 2022 Січ 28-29; Львів. Львів: Львівська медична спільнота; 2022, с. 40-2. *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

11. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Регресійний аналіз впливу водного діурезу з насиченням воднем на функцію нирок у інтактних щурів. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Modern directions of scientific research development; 2022 Jun 15-17; Chicago, USA. Chicago: VoScience Publisher; 2022, р. 184-7. *(Здобувач проводив експериментальну частину роботи, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

12. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Аналіз багатофакторного регресійного впливу водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функцію нирок у інтактних щурів. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Science, innovations and education: problems and prospects; 2022 Jul 28-30; Tokyo, Japan. 2022. Tokyo: CPN Publishing Group; 2022, р. 113-6. *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз, статистичну обробку та написання тез).*

13. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Інтегративність патофізіології та можливість використання молекулярного водню в корекції фундамента патологічного процесу. В: Матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів України Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19; 2022 Вер 15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2022, с. 74-7. *(Здобувач разом з науковим керівником обгрунтував використання молекулярного водню для корекції фундамента патологічного процесу, провів аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

14. Rohovyi Y, Tsitrin V. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і

фосфорування у середньостійких до гіпоксії щурів. In: Proceedings of the 1th International scientific and practical conference Current issues of science and integrated technologies; 2023 Jan 10-13; Milan, Italy. Milan: International Science Group; 2023, p. 306-11. doi: [10.46299/ISG.2023.1.1](https://doi.org/10.46299/ISG.2023.1.1) (Здобувач провів експерименти, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

15. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80. (Здобувач провів експериментальні дослідження, їх аналіз, статистичну обробку, написання тез).

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Цитрін ВЯ. Патолофізіологія гострого ушкодження нирок за від'ємного окисно-відновного потенціалу. Чернівці: Букрек; 2021. 200 с. (Здобувач обґрунтував необхідність подальших досліджень щодо антиоксидантного впливу молекулярного водню при досліджуваних патологічних процесах, прийняв участь в написанні та підготовку монографії до друку).

17. Katerynychuk IS, Kosolapov A, Rohovyi YY, Seledtsov AM, Vorobiov LY, Nesterenko TM, et al. Innovation in modern science: Innovative technology, Computer science, Physics and mathematics, Medicine, Art history. Monographic series «European Science». Karlsruhe, Germany: ScientificWorld-NetAkhatAV; 2022. Book 12. Part 1, Chapter 6. Rohovyi YY, Tsitrin VY. Consideration of the effect of aqueous diuresis with molecular hydrogen saturation on kidney function in intact rats; p. 104-32. doi: [10.30890/2709-2313.2022-12-01-001](https://doi.org/10.30890/2709-2313.2022-12-01-001) (Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, брав участь у експериментальному дослідженні, оформленні та написанні розділу монографії).

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	18
Вступ	20
Розділ 1. Патофізіологічний аналіз сучасних механізмів розвитку гострого ушкодження нирок та можливе використання антиоксидантів з вибіркоким механізмом дії та високим ступенем проникності для корекції відхилень від норми (огляд літератури).	28
Розділ 2. Матеріал та методи дослідження	58
Розділ 3. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функцію нирок у інтактних щурів	75
Розділ 4. Використання молекулярного водню в корекції синдрому no-reflow на поліуричній стадії сулемової нефропатії	105
Розділ 5. Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії	117
Розділ 6. Взаємозалежність між порушенням функції проксимального відділу нефрону, синдромом втрати іонів натрію з сечею в експерименті за умов впливу водного діурезу з насиченням воднем на перебіг гострого ушкодження нирок при роз'єднанні окиснення і фосфорування.	128
Розділ 7. Роль молекулярного водню в корекції ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника	138
Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	151
Висновки	175
Практичні рекомендації	178
Список використаних джерел	179
Додатки	217

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- Ang II – ангіотензин II
- Bcl-2 – білок регулятор апоптозу-2
- Bcl-xL – білок регулятор апоптозу- xL
- BOLD–MRI–магнітно–резонансна томографія, залежна від рівня кисню в крові
- CD31 – кластер диференціації 31
- CO – монооксид вуглецю
- ERK – позаклітинна сигнально-регульована протеїнкіназа
- GFAP – гліальний фібрилярний кислий білок
- GPx – глутатіонпероксидаза
- GR – глутатіонредуктаза
- GRX – глутаредоксин
- GS – глутамінсинтетаза, PRDX пероксиредоксин
- GSH – глутатіон відновлений
- GSK3 β – глікоген синтаза кіназа 3 β
- GSSG – глутатіон дисульфід
- GST – глутатіон S–трансфераза
- HIF – фактор, індукований гіпоксією
- HIF- α – альфа субодиниця фактора, індукованого гіпоксією
- HIF- β – бета субодиниця фактора, індукованого гіпоксією
- HMGB-1 – білок групи високої мобільності-1
- HO – гемоксигеназа
- HS – збагачені воднем сольові ін'єкції
- HSP32 – серцевий шоківий протеїн
- HW – збагачена воднем вода
- ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії-1
- IL – інтерлейкін
- JNK – c-Jun N-термінальна кіназа
- MnTMPyP – міметик супероксиддисмутази/каталази на основі металопорфірину

НАС – N-ацетилцистеїн
NAD – нікотинамідаденіндинуклеотид
NF- κ B – ядерний фактор капа β
Nrf2 – редокс-чутливий транскрипційний фактор
Nrf2 – ядерний фактор, пов'язаний з еритроїдним 2p45-фактором 2
O²⁻ – супероксид-аніон-радикал
ONOO⁻ – пероксинітрит
PaO² – парціальний тиск кисню
PHD – пролілгідроксилаза
SOD – супероксиддисмутаза
TGF- α – трансформуючий фактор росту альфа
TLR4 – Toll-like рецептор
TNF- α – туморнекротизуючий фактор альфа
TXN – тіоредоксин
TXNRD – тіоредоксинредуктаза
VEGF – васкуло-ендотеліальний фактор росту
VEGF – фактор росту ендотелію судин
VEGFR – рецептори васкуло-ендотеліального фактору росту
VHL – білок-супресор пухлин фон Гіппеля-Ліндау
АДФ, АМФ та ІМФ
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активні форми кисню
ГУН – гостре ушкодження нирок
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
І/Р – ішемія-реперфузія
Кр – креатинін сироватки
НАДФН – нікотинамідаденіндинуклеотид фосфатоксидаза
рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
ХХН – хронічна хвороба нирок

ВСТУП

Актуальність теми. Відомо, що молекулярний водень виявляє протизапальну дію [42, 63, 121, 168], гальмує прояви окиснювального стресу [140, 153, 181, 193], пригнічує розвиток атеросклерозу [161, 163, 185], попереджує розлади когнітивних порушень [121, 125, 156, 166], виявляє гепатопротекторний вплив [140, 210, 211], захищає від гострого ушкодження нирок [105, 208], гальмує прояви алергії [168, 288], виявляє захистну дію за цукрового діабету та ожиріння [169, 170]. Молекулярний водень можна використовувати як ефективну антиоксидантну терапію; завдяки своїй здатності швидко дифундувати через мембрани, він може досягати та реагувати з цитотоксичними активними формами кисню такі як гідроксильний радикал та пероксинітрит і тим самим захищати від окисних пошкоджень, проявів запалення, піроптозу та апоптозу [211, 212, 239, 241].

Аналізуючи наукову літературу, ми виявили лише поодинокі дані щодо впливу молекулярного водню на перебіг гострого патологічного процесу в нирках, викликаного розвитком синдрому no-reflow, за впливу гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, за розщеплення процесів окиснення та фосфорування у середньостійких до гіпоксії тварин, за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю. Проведення такого дослідження допомогло б сприяти розумінню біохімічних та патофізіологічних процесів, які відбуваються за впливу антиоксидантного розчину, насиченого молекулярним воднем у експерименті та клініці з розробкою способів адекватної корекції та попередження цілої низки патологічних процесів, в основі розвитку яких лежить окисний стрес, запалення, явища алергії, порушення функції нирок.

Усе це засвідчує необхідність проведення поглиблених досліджень у даному напрямку щодо патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку класичного та дизрегуляційного патологічних процесів.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України на тему: «Нові технології діагностики та патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку системного і ниркового класичного та дизрегуляційного патологічних процесів » (номер державної реєстрації 0118U001193)». Автор є співвиконавцем вказаної НДР.

Мета дослідження: з'ясувати вплив розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем 1,2 ppm на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення і фосфорування, синдромі по-reflow на ранній поліуричній стадії сулемової нефропатії за гіпонатрієвого раціону харчування та синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

Завдання дослідження:

1. Вивчити вплив розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок інтактних тварин.

2. Дослідити вплив розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні зміни нирок за синдрому по-reflow.

3. Оцінити вплив розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

4. Дослідити особливості вплив розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на перебіг тканинної гіпоксії із-за розщеплення окиснення і фосфорування в середньостійких до гіпоксії щурів.

5. Апробувати у клініці вплив розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю.

Об'єкт дослідження: патогенез гострого ушкодження нирок.

Предмет дослідження. Патолофізіологічне дослідження впливу розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем 1,2 ppm на перебіг функціонально-біохімічних процесів нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення і фосфорування, синдромі no-reflow на ранній поліуричній стадії сулемової нефропатії за гіпонатрієвого раціону харчування та синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

Методи дослідження: патолофізіологічні (моделювання синдрому no-reflow, гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщеплення окиснення і фосфорування у середньостійких щурів), фізико-хімічні (визначення окисно-відновного потенціалу ОВП-метром, питома електропровідність сироватки венозної крові); фізіологічні (функція нирок-діурез - мл/2 год•100 г - водне навантаження 5% від маси тіла у щурів та л/2 год•1,72 м² у пацієнтів - водне навантаження 2% від маси тіла водою з – ОВП та з насиченням молекулярним воднем 1,2 ppm, екскреція креатиніну, іонів натрію, калію, білка, клубочкова фільтрація, абсолютна, відносна, проксимальна та дистальна реабсорбція іонів натрію, кліренс іонів натрію та безнатрієвої води); гематологічні (ЛП Я.Я.Кальф-Каліфа), гістоензимохімічні (СДГ); мікробіологічні (B-bifidum, B-lactis Ig КУО/г), загальноклінічні (шкала Лайкерта); імуноферментні (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6); хемілюмінісцентні (β₂-мікроглобулін за методом хемілюмінісцентного аналізу на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі MAGLUMI 1000 в сироватці крові та сечі у %); біохімічні (СФА, ФФА, НФА, МА, ДК, СДГ, СОД, КТ, ГПО, ОМБ, лізис азоальбуміну, азоколу, азоказеїну, МСМ); хімічні (визначення іонів натрію, калію); статистичні

(параметричні і непараметричні методи, критерій Стьюдента, тест Манна-Уїтні, показник достовірності, кореляційний, регресійний, багатофакторний регресійний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показано, що навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу насиченням воднем порівняно до індукованого діурезу від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем викликає відновлення швидкості клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції і проксимальної реабсорбції іонів натрію та зниження втрат білка з сечею із-за відсутності активації механізму базального тону судин кіркової речовини нирок, що пояснюється високою проникністю молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин. Вперше встановлено, що у період формування синдрому *no-reflow* у щурів на низьконатрієвій дієті через 72 год після введення сулеми показана протекторна властивість молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона із покращанням його функціонального стану, енергетичного забезпечення, виявлено протинабряковий, антиоксидантний вплив, що сприяє розриву великих та малих вадних кіл антиоксидантним розчином молекулярного водню за рахунок його високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит. Вперше показано, що за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан проксимального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в цьому відділі нефрона і зменшує калійуретичний вплив альдостерону за рахунок гальмування активності тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Вперше показано, що використання розчину від'ємного окисно-відновного

потенціалу з насиченням молекулярним водним за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, лізису азоколагену, азоальбуміну, азоказеїну та продуктів перекисного окиснення ліпідів малонового альдегіда і дієнових кон'югат за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. Вперше встановлено, що за умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан дистального канальця, зменшує прояви протеїнурії канальцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона і зменшує концентрацію іонів калію в сечі на тлі зниження окисно-відновного потенціалу сечі до від'ємних значень. Вперше встановлений протекторний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до ліквідації дисбактеріозу, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращує загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта, зменшує ступінь протеїнурії та відновлює фібринолітичну активність сечі. Вперше показано, що захисний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю покращує функціональний стан проксимального канальця нирок за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриту, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєданого патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

Практичне значення отриманих результатів. Для покращання функціонального стану, енергетичного потенціалу нирок, забезпечення протинабрякової дії, антиоксидантного впливу, розриву великих та малих вадних кіл у період формування синдрому no-reflow при гострому ушкодженні нирок доцільно використовувати протекторний вплив

антиоксидантного розчину молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона за рахунок його високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит. Враховуючи властивість розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем покращувати функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії, доцільно його застосовувати для покращання функціонального стану проксимального відділу нефрона за даного патологічного процесу. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей доцільно використовувати для корекції функціонально-біохімічних процесів нирок за гіпоксії із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування. Для покращання лікувальних програм при розвитку уражень нирок за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю доцільним є розгляд питання щодо вживання в щоденному раціоні для профілактики та лікування антиоксидантного розчину негативного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його високих антиоксидантних, енергетичних властивостей та здатності легко проникати в клітини, осередки ішемії, запалення, досягати мітохондрій та вибірково нейтралізувати гідроксильний радикал і пероксинітрит.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (м. Київ), Івано-Франківського національного медичного університету.

Отримані результати зможуть стати теоретичною основою і практичними рекомендаціями для розробки засобів корекції патологічних процесів антиоксидантним розчином з насиченням молекулярним воднем.

Особистий внесок здобувача. Тему дослідження та його дизайн розроблено здобувачем разом з науковим керівником. Автором проведено аналіз вітчизняної і зарубіжної наукової літератури, патентно-інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи.

Основні ідеї, їх оформлення і реалізацію способів проведення досліджень у клініці та в експерименті належать здобувачу. Дисертант приймав безпосередню участь у проведенні діагностики та терапії хворих з синдромом подразненого кишечника. Він особисто провів експерименти на лабораторних тваринах, моделюючи у них синдром по-reflow, гемічну гіпоксію, тканинну гіпоксію за розщеплення окиснення та фосфорування та дослідив вплив на зазначені патологічні процеси антиоксидантного розчину, насиченого молекулярним воднем. Здобувач здійснив розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Здобувач самостійно виконав статистичну обробку отриманих результатів, провів аналіз та сформулював узагальнення результатів дослідження, написав усі розділи дисертації, сформував висновки і практичні рекомендації щодо подальшого впровадження результатів досліджень. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано основні ідеї, клінічний та експериментальний матеріал, огляд літератури і статистичні дані автора.

Апробація результатів роботи. Основні положення та результати досліджень, які були отримані під час виконання дисертаційної роботи, оприлюднені в Матеріалах IV Міжнар. наук. конф. Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень; 2022 Лис 04; Тернопіль. Вінниця: Європейська наукова платформа (Тернопіль, 2022); Матеріалах 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15 (Чернівці, 2021); Матеріалах Всеукр. наук.-практ. конф. Перші читання присвячені проф. Д.О. Альперну “Актуальні питання патологічної фізіології”; 2021 Бер 26; Харків (Харків, 2021); Матеріалах Міжнар. наук.-

практ. конф. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку; 2022 Січ 28-29; Львів. (Львів, 2022); 13th International scientific and practical conference Modern directions of scientific research development; 2022 Jun 15-17; Chicago, USA (Chicago, 2022); 13th International scientific and practical conference Science, innovations and education: problems and prospects; 2022 Jul 28-30; Токуо, Japan (Токуо, 2022); Матеріалах пленуму Українського наукового товариства патофізіологів України Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19; 2022 Вер 15-17; Тернопіль (Тернопіль, 2022); 1th International scientific and practical conference Current issues of science and integrated technologies; 2023 Jan 10-13; Milan, Italy (Milan, 2023); 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain (Barcelona, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 1 стаття в закордонному журналі бази даних Scopus (Q3), 1 монографія, 1 розділ монографії, 9 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках, ілюстрована 4 таблицями і 59 рисунками. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, списку опублікованих праць за темою дисертації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 289 найменувань (99 – кирилицею, 190 – латиною), та додатків.

РОЗДІЛ І

Патофізіологічний аналіз сучасних механізмів розвитку гострого ушкодження нирок та можливе використання антиоксидантів з вибіркоvim механізмом дії та високим ступенем проникності для корекції відхилень від норми (огляд літератури).

1. Патофізіологічні механізми розвитку гострого ураження нирок.

Гостре ушкодження нирок (ГУН) — це раптовий епізод ниркової недостатності або пошкодження нирок, який виникає протягом кількох годин або кількох днів [12, 124, 198, 200, 204]. ГУН спричиняє накопичення токсинів у плазмі крові та перешкоджає ниркам підтримувати правильний баланс рідини в організмі. ГУН також може вражати інші органи, такі як мозок, серце та легені [13, 204, 237]. ГУН часто зустрічається у пацієнтів, які перебувають у стаціонарі, у відділеннях інтенсивної терапії та особливо у літніх людей [191, 201, 266].

Донедавна вважалося, що більшість пацієнтів, які пережили епізод ГУН, повністю відновлюють ниркову функцію з чудовими довгостроковими прогнозами [15, 152, 203]. Однак упродовж останніх 5 років дані епідеміологічних досліджень і мета-аналізу показали сильну кореляцію між епізодами ГУН і подальшим розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН) та її термінальною стадією [5, 17, 109, 122, 142]. Дані подальшого спостереження дітей, які перенесли ГУН, також свідчать про кореляцію між епізодами ГУН і розвитком ХХН [59, 114, 171, 234]. Кореляція між ГУН та подальшою ХХН спостерігалася навіть серед популяції, яка відновила нормальну функцію нирок після перенесених епізодів ГУН [60, 113, 192]. Однак слід бути обережним з оптимістичною інтерпретацією цих даних, оскільки нормалізація креатиніну сироватки (Кр) не завжди насправді вказує на повне одужання від ГУН [206-207]. Залишається ймовірність того, що інтактні нефрони беруть на себе

компенсаторну роль, а м'язева маса зменшується під час гострого захворювання [254].

1.1. Важливо, що тяжкість ГУН і кількість епізодів прогнозують подальший розвиток ХХН [188]. Ці переконливі епідеміологічні дані разом із результатами багатьох досліджень на тваринах, у яких було досліджено патофізіологічні шляхи розвитку ХХН від ГУН, свідчать про причинно-наслідковий зв'язок між епізодами ГУН та подальшим розвитком ХХН [41, 238]. Однак, довести цей причинний зв'язок складно через, наприклад, поєднання кількох факторів ризику [37]. Механізм, за допомогою якого ГУН призводить до ХХН, залишається предметом, складним для вивчення в лабораторних умовах. Наразі вивчаються кілька запропонованих гіпотез цього механізму, у тому числі - загибель нефронів, що супроводжується гіпертрофією клубочків, запаленням, пошкодженням ендотелію з вазодилатацією та гіпоксією, а також епігенетичними змінами та зупинкою клітинного циклу в епітеліальних клітинах [63, 72, 104]. Ці механізми є тісно пов'язаними між собою і, можуть працювати як у висхідному, так і в низхідному напрямку під час перебігу патологічного процесу [22, 108]. Роль гіпоксичних пошкоджень, особливо при ішемії-реперфузії (I/P), запального компоненту, оксидативного стресу та іонного дисбалансу є визначною при даній патології та може розглядатися як перспективний об'єкт лікувальних інтервенцій [97, 262].

1.2. Ниркова оксигенація та гіпотеза хронічної гіпоксії. Окремі ділянки нирок є фізіологічно гіпоксичними, незважаючи на велику кількість крові, яку отримує орган, що становить до 20% від серцевого викиду в людському організмі [131]. Парціальний тиск кисню (PaO^2) при дослідженні у різних лабораторних тварин становить 20–60 мм рт. ст. у корі головного мозку та 10–30 мм рт. ст. - у мозковій речовині [136].

Нещодавнє дослідження на щурах показало, що PaO^2 у корі головного мозку, кортикомедулярному з'єднанні та зовнішній мозковій речовині становив 11,9, 4,1 і 7,9 мм рт.ст. відповідно [135]. У нормальних клітинах

нирок можна передбачати набагато нижчий PaO^2 , оскільки наведені вимірювання є середнім PaO^2 в крові, інтерстиціальному просторі та клітинах [114, 149]. Гіпоксичний статус нирки є, насамперед, результатом артеріально-венозного дифузійного кисневого шунта, який дозволяє нирці витягувати не більше 10% кисню, що доставляється нирковою артерією [115, 195].

Дослідження з використанням трансгенних мишей, які є чутливими до гіпоксії, елегантно продемонструвало, що нирки мають тенденцію до нижчого рівня PaO^2 порівняно з іншими частинами тіла, як за нормоксичних, так і за гіпоксичних умов [157]. Крім того, постачання нирки киснем, особливо кори, може різко змінюватися залежно від стану ниркової перфузії. Така неефективність використання кисню та мінливість його вмісту робить нирки особливо вразливими до гіпоксичного пошкодження. На основі цих характеристик нирки було зроблено припущення, що хронічна гіпоксія в тубулоінтерстиції є остаточним загальним шляхом розвитку термінальної стадії ХХН [162, 196]. Ця теорія була підтверджена численними дослідженнями, що свідчать про важливість гіпоксії в прогресуванні ХХН [42, 53, 164, 172, 176, 187].

1.3. Фактор, індукований гіпоксією, в нирках. Фактор, індукований гіпоксією (HIF), є основним біологічним агентом адаптації клітин до гіпоксії. Він посилює транскрипцію 100 цільових генів, що контролюють кровотворення (наприклад, еритропоетин), ангіогенез (наприклад, фактор росту ендотелію судин (VEGF) і анаеробний метаболізм (наприклад, транспортери глюкози та гліколітичні ферменти) [102, 182]. HIF є гетеродимерним фактором транскрипції, що складається із субодиниць альфа (HIF- α) і бета (HIF- β), також відомих як ядерний транслокатор арилвуглеводневого рецептора) [174, 255].

У нормоксичних умовах два консервативних залишки проліну в HIF- α гідроксильються білками, що містять домен пролілгідроксилази (PHD) [257]. Гідроксильований HIF- α розпізнається білком-супресором пухлин

фон Гіппеля-Ліндау (VHL), що призводить до негайної протеасомної деградації через поліубіквітування [110]. Навпаки, за умов гіпоксії PHD не може гідроксилувати HIF- α , таким чином залишаючи HIF- α неушкодженим [183, 260]. Потім HIF- α здатний транслокуватися до ядра, де він зв'язується та утворює гетеродимер з HIF- β , який конститутивно експресується незалежно від напруги кисню [258]. Гетеродимери HIF зв'язуються з елементами відповіді на гіпоксію в регуляторних областях цільових генів, що призводить до трансактивації [113]. Вцілому, основний регуляторний механізм експресії HIF- α включає гідроксилування консервативних залишків, процес, що є залежним від рівня кисню [259].

HIF- α має дві основні активні ізоформи: HIF-1 α та HIF-2 α . За умов нестачі кисню HIF-1 α експресується переважно в каналцевих епітеліальних клітинах нирок і працює як головний регулятор гіпоксичного стресу, тоді як HIF-2 α експресується головним чином в ендотеліальних та інтерстиціальних клітинах [117]. Накопичення доказів показує, що HIF-2 α є головним регулятором експресії еритропоетину [188]. HIF не експресується в нормальній мозковій речовині нирки, де PaO_2 є фізіологічно низьким [123].

Це цікаве відкриття свідчить про те, що різні типи клітин мають свій власний акумуляційний поріг, залежно від особливостей їхніх метаболічних характеристик та моделей експресії ізоформ PHD (PHD1–3) [126, 182].

1.4. Особливості гіпоксії нирок в людському організмі та при моделюванні ГУН на лабораторних тваринах. Традиційно моделі ГУН поділяють на дві групи: ішемічні та неішемічні. Проте тканинна гіпоксія та експресія HIF не обмежуються гострою фазою ішемічного ГУН; їх набагато частіше спостерігають у кількох контекстах [263]. На додаток до ішемії з або без реперфузії, рентгеноконтрастні речовини, цисплатин і рабдоміоліз індукують активацію HIF і позитивне фарбування на пімонідазол, маркер глибокої тканинної гіпоксії (PaO_2 10 мм рт. ст.) [131]. Фарбування HIF зникає через 24 години після індукції ГУН [133]. Цікаво, що HIF знову

з'являється з 3-го по 7-й день після індукції ГУН у моделі теплої I/P [190]. Ці залежні від часу зміни в активації НІФ можуть свідчити про те, що процеси споживання кисню, що відбуваються під час регенерації клітин, призводять до рецидиву тканинної гіпоксії. Подібні затримки в активації НІФ також спостерігаються в трансплантованих людських нирках [145].

Помітне підвищення регуляції НІФ виявляється в біопсіях ниркового алотрансплантата одразу після приживлення, а також через 10–14 днів, але не через 3 місяці після приживлення [151, 184]. Ці дані також можуть свідчити про те, що відновлення тканин після трансплантації нирки викликає гіпоксію. Таким чином, ниркова гіпоксія може виникати не лише під час гострої фази ГУН, але й у фазі одужання. Навпаки, доказів гіпоксії при ГУН людини мало, що відображає обмеження методології, доступної для оцінки гіпоксії нирок у людей [146, 269].

Магнітно-резонансну томографію, залежну від рівня кисню в крові (blood oxygen level dependent-magnetic resonance imaging, BOLD-MRI), можна використовувати для візуалізації стану кисню в тканинах шляхом визначення рівня дезоксигемоглобіну, і її все частіше використовують як неінвазивний метод для виявлення тканинної гіпоксії *in vivo* [227, 270, 273]. За допомогою BOLD-MRI вивчалася кореляція між рівнями оксигенації нирок і розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) у пацієнтів із ХХН, але не у пацієнтів з ГУН [148, 265]. Ці висновки можуть бути пов'язані з недостатньо точною оцінкою функції нирок у пацієнтів з ГУН на основі рШКФ, а також різною етіологією ГУН [274]. Навпаки, Jha et al. [165] показали, що пацієнти з ГУН мають порушення ниркової оксигенації, яка була оцінена на основі збільшення ниркової екстракції кисню (тобто споживання кисню переважало над доставкою кисню) після перенесеної операції на серці. Хоча ШКФ і реабсорбція натрію були нижчими у пацієнтів з ГУН порівняно з нормальною контрольною групою, їх споживання кисню нирками було подібним, що свідчить про те, що у пацієнтів з ГУН ефективність використання кисню є зниженою [275].

Незмінне споживання кисню та зниження ниркового кровотоку (доставка кисню), викликане підвищеною резистентністю ниркових судин, призводить до збільшення екстракції кисню нирками у пацієнтів з ГУН [264].

1.5. Розширення капілярів призводить до ниркової гіпоксії при ГУН. Істотні дані свідчать про те, що в основі розвитку ниркової гіпоксії при ГУН лежить розширення капілярів, що призводить до гіпоксії нирок [166]. Basile та ін. (8) показали, що підвищена екскреція білка з сечею та тубулоінтерстиціальний фіброз виникають через 40 тижнів після двосторонньої ниркової I/P у щурів і супроводжуються зниженням щільності мікросудин, що стає очевидним вже через 4 тижні [116]. Гіпоксію також було виявлено у зовнішній мозковій ділянці шляхом фарбування пімонідазолом через 5 тижнів після ушкодження I/P у щурів [240].

Введення L-аргініну посилювало нирковий кровотік у цих щурів, хоча і не впливало на щільність судин, що призводило до зменшення фарбування пімонідазолом та захисту від хронічного ураження нирок, включаючи тубулоінтерстиціальний фіброз [276]. Ці результати вказують на те, що розрідження капілярів через пошкодження I/P, ймовірно, призводить до гіпоксії нирок, яка, у свою чергу, може сприяти прогресуванню ХХН [242].

Подібне зниження щільності мікросудин спостерігалось в нирках мишей у відповідь на пошкодження I/P, нефропатію фолієвої кислоти та інгібування синтази оксиду азоту [118, 277]. Нещодавно Alabi та його колеги [106] описали точні зміни в капілярній перфузії, які відбуваються після ГУН на моделі пошкодження I/P у мишей. Вони використовували флуоресцентну мікроангіографію, яка дозволила їм отримати зображення з вищою роздільною здатністю, ніж отримані раніше за допомогою Microfil. Вони показали, що зменшення загальної перфузії в корі та мозковій речовині після I/P-індукованого ГУН зменшується. був результатом зменшення кількості капілярів, а також діаметру та площі капілярів. Крім того, порівняння між флуоресцентною мікроангіографією та фарбуванням CD31

виявило, що деякі капіляри експресують ендотеліальний маркер CD31 після ГУН, але не мають перфузії та не функціонують [116].

Хоча регенеративна здатність ендотеліальних клітин судин є більш обмеженою, ніж у трубчастих епітеліальних клітин, точні механізми, за допомогою яких відбувається втрата капілярів після ГУН, залишаються невідомими [279]. Вважається, що втрата ангіогенних факторів, зокрема VEGF, відіграє важливу роль у розвитку розширення капілярів. У нормальних нирках VEGF експресується переважно в подоцитах і тубулярних епітеліальних клітинах, тоді як рецептори VEGF (VEGFR) виявляються в ендотелії клубочків і перитубулярних капілярів [101]. Нормальна передача сигналів VEGF необхідна для підтримки архітектури судин у нирках [99]. Таким чином, зниження рівня VEGF пов'язане з розрідженням капілярів після пошкодження І/Р. Навпаки, нещодавнє дослідження Angeli та його колег [111] припустило, що відшарування перицитів від сусідніх ендотеліальних клітин капілярів є механізмом, який лежить в основі розрідження капілярів. Блокуючи передачу сигналу VEGFR2 в ендотеліальних клітинах, вони показали, що циркулюючі ектодомени розчинних рецепторів покращують відшарування перицитів від ендотеліальних клітин, розширення капілярів і тубулоінтерстиціальний фіброз у моделях односторонньої обструкції сечоводу мишей і пошкодження І/Р [111]. Визначення точного механізму, за допомогою якого відбувається втрата щільності капілярів після ГУН, потребує подальших досліджень.

1.6. Стійка ниркова гіпоксія в патофізіології переходу від ГУН до ХХН. Вважається, що невдала повторна диференціація регенеруючих каналцевих епітеліальних клітин після ГУН призводить до тривалої продукції профіброзних пептидів та відіграє важливу роль у подальшому прогресуванні ХХН (рис. 1.6.1) [246]. Однак механізми, що лежать в основі невдалої повторної диференціації, залишаються незрозумілими.

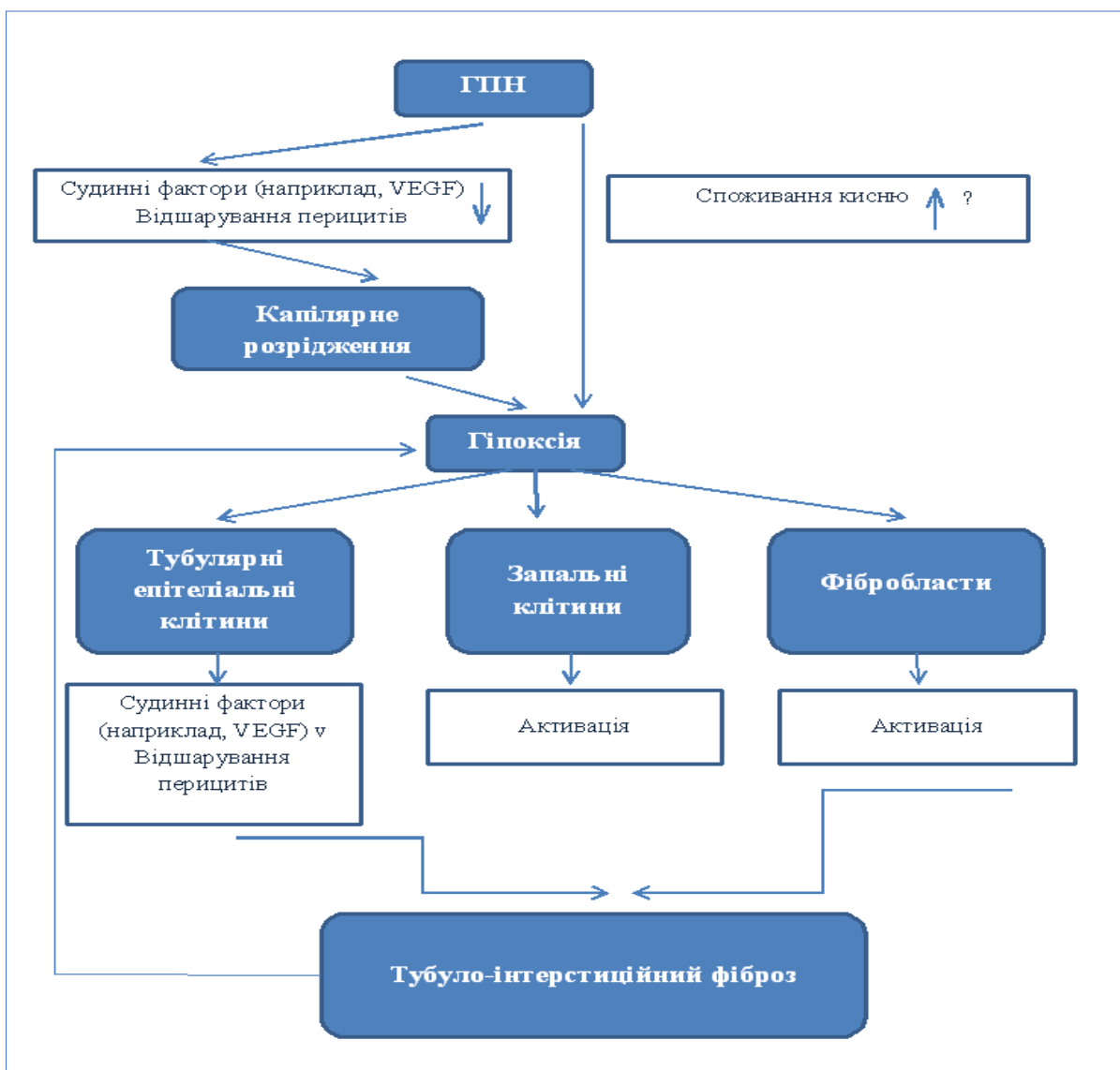


Рис. 1.6.1. Ниркова гіпоксія в патофізіології переходу гострого ураження нирок (ГНН) у хронічну хворобу нирок (ХХН).

Примітка: Після виникнення ГНН розрідження капілярів, яке, ймовірно, спричинене зниженням експресії судинних факторів, таких як фактор росту судинного ендотелію (VEGF) у тубулярних клітинах, або пов'язане з відшаруванням перицитів, викликає ниркову гіпоксію. Гіпоксія пошкоджує епітеліальні клітини каналців, активує фібробласти та індукуює запальні реакції, що призводить до тубулоінтерстиціального фіброзу. Тубулоінтерстиціальний фіброз, у свою чергу, посилює гіпоксію. Таким чином, гіпоксія та тубулоінтерстиціальний фіброз утворюють порочне коло, що призводить до прогресування ХХН. (за Shinji T, Tetsuhiro T, Masaomi N. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. Am J Physiol-Ren Physiol. 2014;307(11):F1187-F1195.) [246].

Недавнє дослідження Holditch et al. [155] припускає, що гіпоксія є ключовим гравцем у невдалій диференціації. Вони змоделювали I/P нирок у щурів із різним ступенем зменшення маси нирок і спостерігали сильні кореляції між позитивністю віментину, маркера диференціювання каналцевих епітеліальних клітин, зниженою експресією каналцевого VEGF, перитубулярним розширенням капілярів і тубулоінтерстиціальним фіброзом через 4 тижні після пошкодження [91, 95]. Таким чином, локальна гіпоксія, спричинена втратою капілярів, потенційно перешкоджає повторній диференціації каналців, що регенерують [280-281]. Це підтверджує гіпотезу про те, що пошкодження каналців і гіпоксія утворюють порочне коло, що призводить до подальшого фіброзу [283]. Крім того, багато досліджень *in vitro* показали, що гіпоксія має шкідливий вплив на клітини епітелію каналців [284-286].

Гіпоксичне пошкодження культивованих каналцевих епітеліальних клітин може індукувати клітинний апоптоз або перетворювати клітини на фенотип міофібробластів, хоча останні дослідження поставили під сумнів внесок епітеліально-мезенхімального переходу в тубулоінтерстиціальний фіброз *in vivo* [289]. Також було припущено, що запальні клітини сприяють переходу ГУН у ХХН, а гіпоксія тісно пов'язана із запаленням [272]. Дослідження *in vitro* показало, що гіпоксія індукує адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин через активацію 2-інтегрину [282]. Vonavia і його колеги [120] довели, що ниркова гіпоксія, спричинена динітрофенолом, спричиняє накопичення макрофагів у нирках, припускаючи, що сама по собі гіпоксія здатна індукувати імунну відповідь. Активовані запальні клітини можуть виробляти профібротичні цитокіни, такі як трансформуючий фактор росту (TGF- α), і активувати фібробласти [229, 256]. Крім того, було показано, що ниркові фібробласти людини збільшують продукцію колагену та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 і знижують експресію колагенази в умовах гіпоксії [230, 261]. Тубулоінтерстиціальний фіброз, у свою чергу, посилює гіпоксію, оскільки фіброз збільшує відстань між

капілярами та тубулярними епітеліальними клітинами, що призводить до зниження ефективності дифузії кисню [122]. Таким чином, гіпоксія та тубулоінтерстиціальний фіброз утворюють порочне коло, що призводить до прогресування ХХН.

1.7. Можлива роль епігенетичних змін. Гіпоксія та епігенетичні зміни, ймовірно, є пов'язаними явищами, які сприяють патофізіології переходу ГУН до ХХН. Технологічний прогрес у галузі епігенетики був швидким і величезним, що робило дослідження, спрямовані на з'ясування патофізіологічної ролі епігенетичних змін у переході від ГУН до ХХН, можливим [24, 289]. Накопичення даних показало, що індуковані оргіпоксією епігенетичні зміни сприяють експресії прозапальних і профіброзних генів [69]. Через три тижні після пошкодження I/P в нирках миші експресія прозапальних і профіброзних генів, таких як білок-1 хемоаттрактанта моноцитів, TGF-1 і колаген III, значно зростає [232]. Це підвищення експресії супроводжується підвищеним рівнем модифікації гістонів, що активують гени (наприклад, H3K4m3 або H3K9/14ac), і підвищеним зв'язуванням ферментів, що ремоделюють хроматин, таких як ген 1, пов'язаний з Brahma, з промоторами цих генів [70, 233]. Хоча мало відомо про те, що викликає такі епігенетичні зміни під час ГУН, дослідження *in vitro* з використанням клітин, отриманих з гепатоми, показало, що гіпоксія індукує модифікації гістонів, що активують ген (H3K4m3 і H3K14ac) [100]. Нещодавно Hall et al. [150] показали, що пошкодження I/P посилює регуляцію ендотеліну-1 (ET-1) і підвищує рівні модифікацій гістонів, що активують ген, поблизу місця початку транскрипції гена-1, що може посилити гіпоксію нирок, викликаючи вазоконстрикцію [165].

2. Роль окисадативного стресу та енергетичних порушень у розвитку гострого ураження нирок

2.1. Енергетична клітинна реакція нирок на пошкодження. Як описано вище, ГУН характеризується не лише загибеллю клітин, але й

широким спектром клітинних ушкоджень, що може призвести до ініціації гемодинамічних і запальних шляхів, що знижують функцію нирок. Таким чином, розуміння клітинних реакцій, що призводять до летальних і сублетальних ушкоджень, є важливим елементом у розумінні основної патофізіології ГУН. Різна чутливість ниркових клітин до пошкодження є наслідком фізіологічних параметрів, включаючи співвідношення енергетичного субстрату та метаболічної потреби, фізичне розташування клітин у нирці, ступінь регіональної перфузії крові після ураження, статус оксигенації та мембрану проникність.

У більшості тваринних моделей ГУН проксимальний каналець вважається найбільш чутливим клітинним утворенням до ішемічного, гіпоксичного або нефротоксичного пошкодження [173, 267]. Однак висхідна петля Генле також є метаболічно активною і на неї різко впливають певні моделі ГУН [159]. У моделі I/P на щурах ранні морфологічні зміни (такі як дилатація каналців і втрата ниркових мікроворсинок) спостерігаються у всіх проксимальних сегментах каналців протягом годин після початку реперфузії [160]. Клітини проксимальних каналців у сегментах S1 і S2 виявляють значною мірою оборотне пошкодження; якщо відбувається загибель клітини, вона локалізується переважно в сегменті [202].

Чутливість проксимальних каналців значною мірою пов'язана з високою швидкістю метаболізму та сильною залежністю від окисного фосфорилування. Інтактна нирка ссавця реабсорбує майже 80 мекв Na/г нирки/день через ниркові каналці та забезпечує майже 70% утилізації кисню ниркою [45, 268]. Щоб задовольнити цей попит, клітини каналців виробляють значну кількість АТФ. Переважним енергетичним субстратом є неестерифіковані вільні жирні кислоти, головним чином пальмітат і меншою мірою лактат, цитрат і піруват [46]. Проксимальні каналці не утилізують глюкозу, а є глюконеогенними [64].

Через його обмежену гліколітичну здатність, концентрація АТФ у нирках падає до ~20% контрольних значень протягом 10 хвилин після оклюзії ниркової артерії [58]. Цікаво, що кортикальні значення падають набагато різкіше, ніж медулярні рівні, що відображає більшу частку клітин проксимальних каналців у корі. Крім того, частина медулярних клітин здатна до анаеробного гліколізу. Клітини медулярної збиральної протоки виявляються значною мірою стійкими до ішемії, і ці клітини можуть підтримувати рівень АТФ на рівні приблизно 60% від контрольних значень, коли окисне фосфорилування заблоковано, і можуть навіть збільшувати свою гліколітичну здатність в умовах стресу [52]. Навпаки, і клітини товстої висхідної кінцівки медулярної тканини, і клітини проксимального каналця S3 мають обмежену гліколітичну здатність і не здатні підтримувати нормальний рівень АТФ в умовах окисного стресу [50].

Гіпоксія, ішемія/реперфузія та нефротоксичні агенти можуть мати швидкий і тривалий вплив на рівні клітинного АТФ *in vivo* або *in vitro*. [48-50]. Використовуючи як стандартні біохімічні підходи, деякі дослідження продемонстрували швидке зниження вмісту АТФ у нирках упродовж декількох хвилин після початку ішемії [73-74]. Відновлення АТФ є двофазним при реперфузії зі швидкою початковою фазою та більш тривалою фазою до 2 годин. Якщо ішемія коротка (тобто ~ 15 хв або менше), рівні АТФ швидко повертаються до контрольних значень. Однак, якщо час ішемії подовжується (наприклад, > 30 хв), то тканинний АТФ відновлюється лише частково протягом 2 годин. Існує значуща негативна кореляція між рівнем АТФ через 2 години та результатом функції нирок через 24 години (524). Подібним чином, у моделі ГУН, спричиненого гіпотензією, раннє відновлення АТФ було порушеним у тварин, у яких згодом розвинулося пошкодження нирок, у той час як тварини, у яких спостерігалось швидке відновлення АТФ, були позбавлені значних ушкоджень [86]. Ці спостереження свідчать про тісний зв'язок між

тубулярною енергетикою та переходом від преренальної азотемії до внутрішньої ниркової недостатності.

Як виснаження АТФ, так і пов'язане з ним пошкодження клітин є легко зворотніми за умови, що субстрат можна відновити, а механізм генерації АТФ не був різко порушений. У серії досліджень було виявлено, що введення АТФ-MgCl₂ постішемичним щурам прискорювало відновлення тканинного АТФ, що було пов'язано зі збереженням ШКФ, ниркового кровотоку та кількох показників пошкодження клітин [87]. Було показано, що додавання інозину, попередника субстрату АТФ, і аналогів гуаніну для підтримки рівня ГТФ як у моделях ушкоджень *in vivo*, так і *in vitro* має помірний ступінь захисту нирок [88].

2.2. Порушення ниркової енергетики та роль активних форм кисню. Поповнення енергетичних субстратів може усунути ранні зміни в морфології клітин, а при відсутності вчасного такого поповнення патологічні зміни можуть виявитися незворотними. Порушення енергетики є потенційним зв'язком із внутрішнім пошкодженням тканин і є результатом різних взаємопов'язаних особливостей метаболізму.

Доступність субстрату: тривала ішемія/гіпоксія може погіршити пул клітинного субстрату для ресинтезу АТФ, як спочатку було запропоновано Коцюруба та ін. [40]. При розпаді АТФ утворюються АДФ і АМФ. Активність 5'-нуклеотидази з АМФ утворює аденозин, інозин і гіпоксантин. Хоча нуклеотиди (АТФ, АДФ, АМФ та ІМФ) мають низьку проникність для клітинної мембрани, нуклеозиди аденозин, інозин і гіпксантин є проникними і можуть легко дифундувати з клітин [19]. Крім того, гіпоксантин може перетворюватися ксантинооксидазою на сечову кислоту. Таким чином, в результаті або дифузії з клітин, або метаболізму, відбувається зменшення пулу субстрату для синтезу АТФ [19].

Ниркова гемодинаміка: зовнішня мозкова речовина нирки знаходиться на «межі гіпоксії» зі значеннями P_{aO_2} між 10–20 мм рт. ст. (порівняно з 50–60 мм рт. ст. у корі) [36]. Що стосується енергетики,

порушення ниркового мозкового кровотоку може ще більше посилити гіпоксію на ранніх фазах реперфузії ішемії у гризунів [4, 55]. У людей гіпоксія посилюється у трансплантатах із відстроченою або негайною функцією після трансплантації, як продемонстровано Pellegrino et al. за допомогою BOLD-MRI [90, 216]. Тривала гіпоксія може пригнічувати ресинтез АТФ, що призводить до більшого ступеню пошкодження в цій області.

Порушена активність мітохондрій відіграє значну роль у процесі пошкодження та впливає на енергетику, активацію шляхів загибелі клітин і генезис активних форм кисню [75-77]. Вплив мітохондріальної функції на фоні пошкодження був центральним фокусом не лише гострого ураження нирок, а й ураження міокарда, мозку, печінки та інших органів, чутливих до ішемічного та токсичного ураження [81, 177, 186, 213, 224, 278].

Утворення активних форм кисню в нирці, ймовірно, відіграє значну роль у виникненні ГУН. Докази вказують на те, що руйнівна дія активних форм кисню (АФК) є важливою при ГУН, змодельованій за допомогою ІР, цисплатину, ртуті, гентаміцину, ендотоксину і гліцерину [27, 112]. АФК можуть також впливати на гемодинаміку та запалення, оскільки утворюються як форма клітинної відповіді на ураження [235]. Клітинні захисні механізми активуються у відповідь на пошкодження, що виникає внаслідок змін в каналцевій енергетиці та функції мітохондрій [25, 197].

Генерація АФК внаслідок порушень проміжних метаболітів при ГУН була предметом кількох оглядів [57, 61, 92-93]. Активні форми кисню, що спричиняють найбільш руйнівну дію при пошкодженні нирок, включають супероксидний аніон, перекис водню, гідроксильний радикал, а також нітрозитивні реактивні продукти оксид азоту та пероксинітрит [243].

Супероксид утворюється, коли кисень приймає один електрон. Це високореактивна короткоживуча радикальна форма, яка дисмутує до перекису водню в присутності супероксиддисмутази (SOD) [14]. Дослідження на постішемичній нирці щурів показали, що ксантинооксидаза

типу D (ксантиндегідрогеназа) перетворюється на ксантиноксидазу типу O, яка використовує кисень, а не NAD як акцептор електронів [47]. Під час ішемії гіпоксантин і ксантин утворюються як побічні продукти метаболізму АТФ. Роль активності ксантиноксидази в ГУН була запропонована дослідженнями, в яких алопуринол знижував окислювальну активність і пом'якшував ушкодження, вторинні до I/P [43, 245]. Проте кілька інших досліджень показали, що інгібування ксантиноксидази має мінімальний ефект на моделях ГУН [89, 252]. Крім того, активність цього ферменту є відносно низькою в нирках людини, порівняно з нирками гризунів, що свідчить про те, що його вплив на ГУН людини є малоімовірним [107, 247].

Змінена точність мітохондріального транспортного ланцюга електронів є ще одним потенційним джерелом АФК, що сприяє ГУН. Значні рівні активних форм кисню були виміряні в ізольованих мітохондріях пошкодженої нирки щура, незважаючи на загальне зниження споживання кисню [2-3]. Це може бути пов'язано з порушенням потоку електронів на стадії сукцинат-цитохром C та продукуванням АФК у сайтах НАДН-дегідрогенази та убісеміхінону [1]. Блокада мітохондріального ланцюга транспортування електронів збільшує кількість супероксиду, що виявляється за допомогою флуоресценції дигідроетію у зрізах нирок [6]. Інфільтровані лейкоцити з високим рівнем активності НАДФН-оксидази є додатковим джерелом супероксиду при ГУН [9, 11].

Щоб нейтралізувати дію активних форм кисню, ниркові клітини мають потужний антиоксидантний захисний механізм. Нирки містять 3 форми супероксиддисмутази (SOD1/CuZn SOD, SOD2 Mn SOD та позаклітинну SOD/ecSOD/SOD3), каталазу та глутатіон-S трансферазу [209]. Ці захисні системи порушуються під час травми, і їхня активність може модулювати тяжкість ГУН. Cu/Zn SOD, рівні каталази та глутатіону, а також експресія глутатіон-S-трансферази знижуються в більшості моделей ушкодження нирок, хоча може спостерігатися помірне збільшення Mn SOD після ішемічного реперфузійного ушкодження [7-8, 10, 16, 20, 21].

Подальше порушення цих внутрішніх захисних механізмів призводить до погіршення результату ГУН; наприклад, у мишей з нульовим вмістом SOD1 розвивається більш серйозне порушення від ІР, ніж у відповідних мишей дикого типу, а хронічне перебування щурів у гіпоксичному середовищі знижує ниркову експресію SOD і призводить до підвищеної чутливості до ГУН [158]. Цікаво відзначити, що нещодавній звіт продемонстрував значний зв'язок між активністю сироваткової каталази та тяжкістю ГУН у пацієнтів з алелями каталази С до Т у позиції -262, що свідчить про те, що внутрішні шляхи антиоксидантного захисту окремих людей можуть відрізнятися та впливають на перебіг ГУН [221].

Посилення внутрішніх антиоксидантних механізмів має захисні переваги в моделях ГУН [78-80]. Введення супероксиддисмутази зменшує тяжкість ГУН у щурів і собак, тоді як підвищення експресії гена CuZn SOD шляхом перенесення аденовірусного гена захищає від загибелі ниркових клітин *in vitro* та *in vivo* у відповідь на ІР [29, 222-223]. Фармакологічні агенти, такі як tempol, які володіють міметичною активністю SOD, послаблюють ступінь ураження нирок у моделях ендотоксемії та І/Р [33]. Подібним чином, MnTMPyP, який має як SOD, так і каталазну активність, захищає від реперфузії ниркової ішемії [94, 214]. Додавання глутатіону або попередника глутатіону N-ацетилцистеїну (NAC) запобігає падінню вмісту глутатіону в нирках у відповідь на пошкодження, послаблює окислювальний стрес і тяжкість пошкодження нирок у різних моделях ГУН [98].

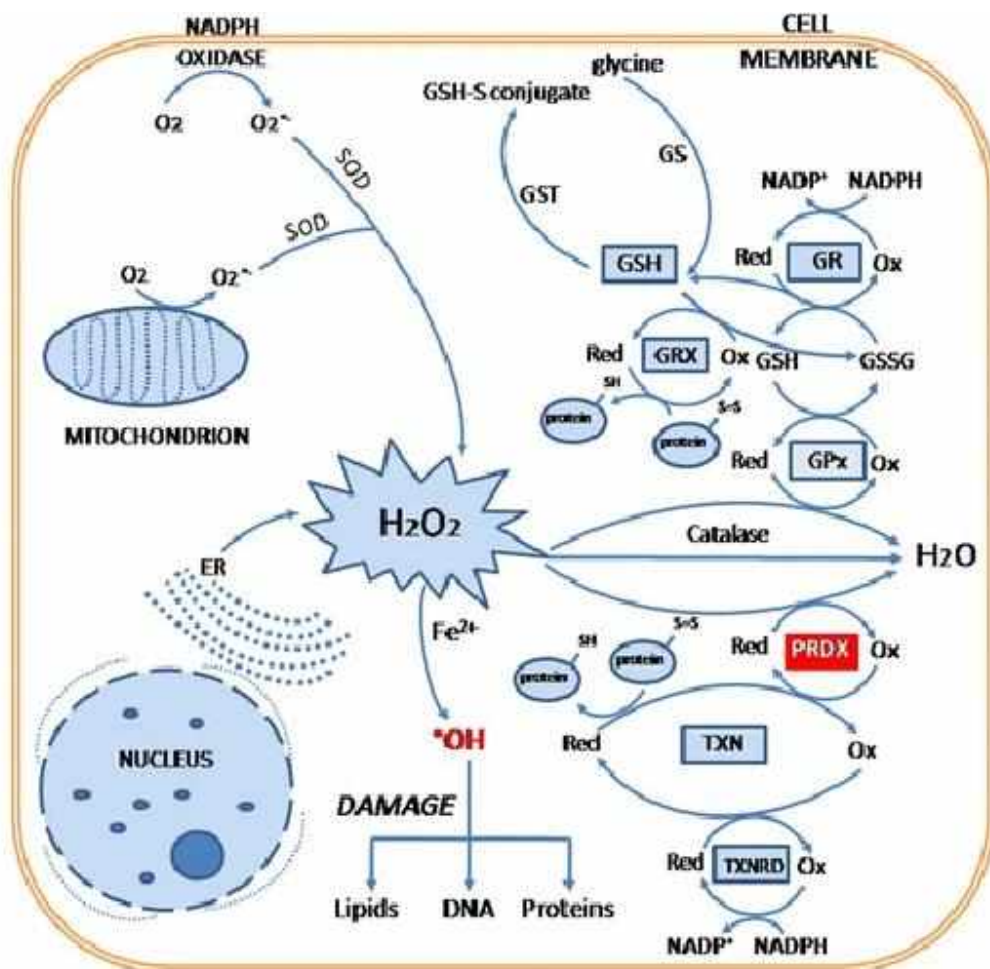


Рис. 2.2.1. Клітинні механізми, пов'язані з оксидативним стресом.

Примітка: Механізми поглинання супероксид-аніон-радикалу ($O_2^{\cdot -}$) за допомогою SOD та утворення перекису водню (H_2O_2) і подальшого видалення токсичної H_2O_2 кількома антиоксидантними ферментами, що має прогностичне значення при різних типах захворювань. Антиоксиданти позначаються наступним чином: GSH глутатіон (відновлений) і його окислена форма GSSG глутатіон дисульфід, GR глутатіонредуктаза, GRX глутаредоксин, GPx глутатіонпероксидаза, GST глутатіон S-трансфераза, GS глутамінсинтетаза, PRDX пероксиредоксин, TXN тіоредоксин, TXNRD тіоредоксинредуктаза, НАДФН нікотинаміадеїндинуклеотид фосфатоксидаза (за Krata, N., Zagożdżon, R., Foroniewicz, B. et al. Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence?. Arch. Immunol. Ther. Exp. 66, 211–220 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0496-0>) [179].

Однак ці підходи, як правило, мають невелику модуляційну роль щодо ступеня пошкодження та можуть мати обмежений терапевтичний

потенціал. У клінічних дослідженнях НАС не впливав на захворюваність на ГУН або тривалість перебування після кардіохірургічного втручання [103].

2.3. Адаптивні та регенераційні можливості проксимальних каналців нирок. Як описано вище, клітинна реакція на пошкодження є неоднорідною, при цьому деякі клітини зазнають некрозу або апоптозу, тоді як інші ушкоджуються сублетально. Тяжкість і тривалість ГУН можуть бути пов'язані з часткою сублетально пошкоджених клітин, які здатні підтримувати життєздатність і сприяти скоординованому процесу відновлення, відновлюючи структуру та функцію нирок [54]. Клітини ниркових каналців відрізняються своєю адаптивною природою до загрозливих ситуацій і зберігають життєздатність [38, 44]. Дослідження експресії генів після пошкодження нирок виявляє групи генів, які пов'язані з адаптацією до пошкодження [66, 231]. Активація таких шляхів є потенційними терапевтичними цілями для зменшення тяжкості ГУН, тоді як пригнічення таких шляхів може посилити травму та може являти собою клінічно значущі фактори ризику для розвитку або результату ГУН [39].

Пошкодження нирки активує чітко визначені цитопротекторні шляхи, що називаються реакцією на нирковий стрес, яку можна класифікувати як мінімум на 3 шляхи з кількома цілями.

Гемоксигеназа (індукована NO, HSP32) та антиоксидантні гени. Ферментна система гемоксигенази каталізує лімітуючу швидкість розпаду гему, утворюючи еквімолярні кількості білівердину, заліза та монооксиду вуглецю (CO) [215]. Згодом білівердин перетворюється на білірубін за допомогою білівердинредуктази. Охарактеризовано дві ізоформи гемоксигенази: індукцйбельний фермент NO-1 і конститутивна ізоформа NO-2 [65]. Вважається, що активність NO у відповідь на різні сигнали, пов'язані з пошкодженням, сприяє цитозахисту. У тваринних моделях NO-1 швидко індукується після ішемії/реперфузії, гліцерин-рабдоміолізу і нефротоксичного ураження [18, 217]. Експресія NO-1 контролюється головним чином на основі його транскрипційної активності, і на неї можуть

впливати численні фактори, включаючи фактори росту, Ang II, сигнали запалення, NO та важкі метали. Однак зміни окислювально-відновного стану клітин є одним із найпотужніших регуляторів активності NO-1 [23, 26, 129, 228]. Редокс-чутливий транскрипційний фактор, Nrf2, представляє ключову регуляторну молекулу в активації антиоксидантних генів при пошкодженні нирок і є добре описаним модифікатором транскрипції NO-1 [218]. Миші з нульовою мутацією в гені Nrf2 демонструють значно знижену активацію ряду генів антиоксидантів, таких як NO-1 [51, 219]. Порівняно з мишачим промотором, людський промотор NO-1 набагато менше реагує на такі фактори, як гіпоксія, інтерферон- γ і окислені ліпіди [30-35]. Однак людський промотор є дуже чутливим до індукції гемом [178, 226]. Підвищення гема може бути пов'язане з посиленням фільтрації в умовах рабдоміолізу або може вивільнятися з дестабілізованих білків у відповідь на ішемію або пошкодження, спричинене нефротоксином; таке підвищення передуює активації експресії NO-1 [248].

Функціональне значення NO-1 при ГУН впливає з багатьох досліджень, у яких активність NO порушена. Наприклад, введення мезопорфірину олова, який блокує активність NO-1, погіршує функцію нирок у відповідь на IP [180, 249]. Миші з нульовою мутацією в NO-1 демонструють більшу втрату функції нирок і підвищену смертність у відповідь на реперфузію ішемії, гліцерин і LPS. Подібним чином миші з нульовим Nrf2 зі зниженою індукцією NO-1 також виявляють більшу шкоду ішемією та цисплатином [127, 250]. Навпаки, індукція експресії NO-1 шляхом внутрішньовенної інфузії гемоглобіну до травми або вірусна доставка гена, що експресує NO-1, захищає від травми [28, 251]. Інші стратегії були використані для підвищення активності NO-1, такі як перенесення аденовірусного гена і введення хлориду кобальту, які захищають від пошкодження нирок, спричиненого або теплою ішемією, реперфузійною травмою, або холодовою ішемією в моделях трансплантації. NO-1 мінімізує окислювальний стрес завдяки розкладанню гему,

токсичного проокислювача, а також утворенню білрубіну, поглинача пероксирадикалів, який пригнічує перекисне окислення ліпідів. Крім того, CO є побічним продуктом активності NO-1, що забезпечує потенційний судинорозширювальний ефект на судинну систему нирок і відновлення кровотоку [83-85]. Експресія NO-1 присутня в біоптатах нирок після трансплантації, і її рівні корелюють зі ступенем функції після трансплантації [134, 220].

3. Окислювальний стрес та молекулярний водень.

Окислювальний стрес у клітині обумовлений стійким окисним потенціалом надлишкових АФК [253]. Гострий окислювальний стрес може виникати в результаті різних станів, таких як інтенсивне фізичне навантаження, запалення, I/R, хірургічна кровотеча та трансплантація тканин [271, 134]. Хронічний/стійкий окислювальний стрес тісно пов'язаний з патогенезом багатьох пов'язаних із способом життя захворювань, старіння та раку [225, 253]. Однак багато клінічно протестованих антиоксидантів демонструють високі рівні токсичності, які обмежують їх використання до вузького діапазону терапевтичних доз і призводять до неефективної профілактики захворювань, пов'язаних із окислювальним стресом [157, 175]. Таким чином, визначення ефективних антиоксидантів з незначними побічними ефектами є дуже важливим для лікування множинних захворювань.

3.1. Антиоксидантні властивості водню (H²). H² - легкозаймистий безбарвний газ без запаху, який за певних обставин може діяти як відновник. Раніше він вважався фізіологічно інертним у клітинах ссавців і не вважався таким, що реагує з активними субстратами в біологічних системах. Нещодавно H² став новим медичним газом із потенційно широким застосуванням. Dole, et al. вперше повідомив про терапевтичний вплив H² у 1975 році на мишачу модель шкірної плоскоклітинної карциноми [132]. Після цього було виконано дослідження, що продемонструвало ефективність вдихання H² під високим тиском при лікуванні паразитарного

гепатиту [140]. У 2007 році Ohsawa, et al. виявив, що H^2 має антиоксидантні властивості, які захищають мозок від пошкодження I/P та інсульту шляхом вибіркової нейтралізації гідроксильних радикалів (OH) та пероксинітриту ($ONOO^-$) [210].

На сьогоднішній день профілактичні та терапевтичні ефекти H^2 спостерігаються в різних органах, включаючи мозок, серце, підшлункову залозу, легені та печінку. H^2 опосередковує окислювальний стрес і може виявляти протизапальні та антиапоптотичні ефекти [125, 134]. H^2 не тільки забезпечує безпечний та ефективний механізм лікування захворювань, але також спонукає дослідників повторно дослідити значущість та переваги цього медичного газу на організм людини.

Молекулярний водень має здатність проникати в клітини, легко досягати мітохондрій, долати бар'єри організму, проникати в зони ішемії, набряку та запалення, покращувати енергопостачання за рахунок надходження додаткових електронів і мати антиоксидантну та протизапальну дію шляхом нейтралізації високореактивного гідроксильного радикалу та пероксинітриту [65-67].

В умовах ниркової гіпоксії при розділенні процесів окислення і фосфорилування застосування розчину негативної окислювально-відновної реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону зменшує прояви каналцевої протеїнурії, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона і знижує окислювально-відновний процес [68]. Розчин з негативним окислювально-відновним потенціалом із насиченням молекулярним воднем має захисну дію на нирки та знижує підвищені рівні прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1- β та інтерлейкіну-6 у плазмі крові та викликає окислювальну модифікацію білків у плазмі крові. кори нирок для їх гіпоксії при розділенні процесів окислення і фосфорилування (рис. 3.1.1.) [70, 116].

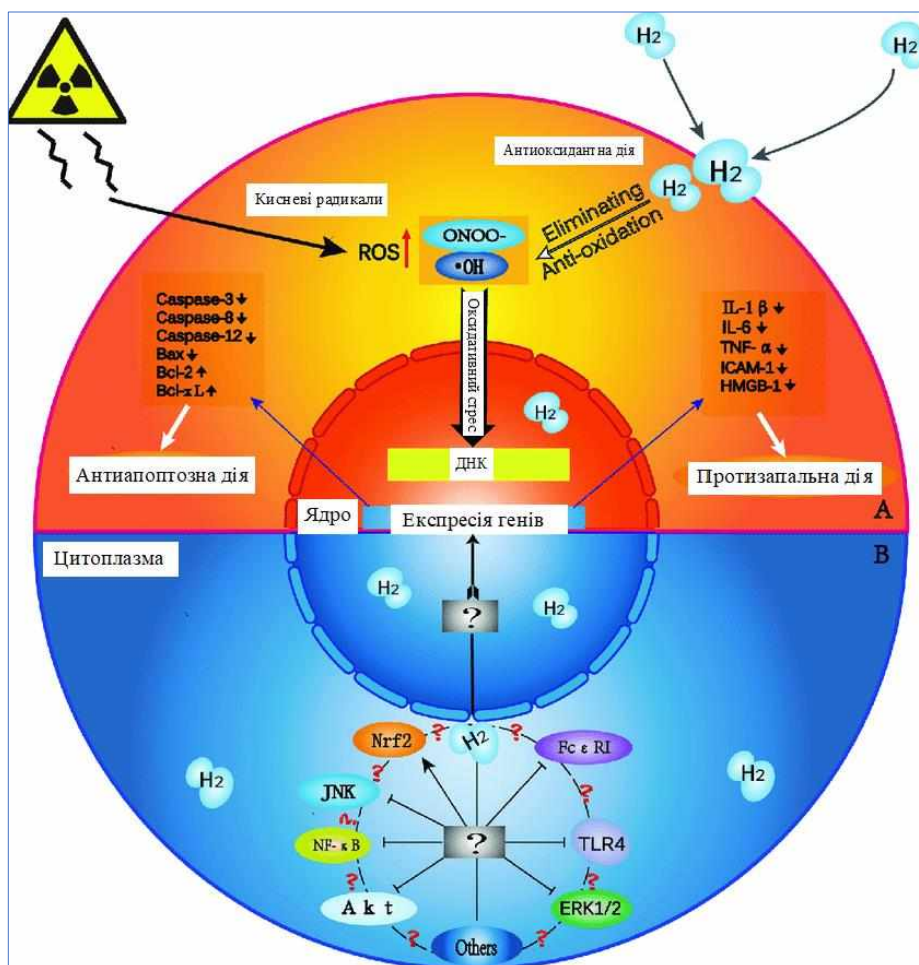


Рис. 3.1.1. Біологічні ефекти та можливі механізми дії H_2 .

Примітка: (А) H_2 має селективні антиоксидантні, протизапальні та антиапоптотичні властивості. Екзогенне ушкодження через такі фактори, як випромінювання, викликає надлишкову клітинну продукцію АФК. H_2 проникає в біомембрани та ефективно досягає ядер клітин. H_2 вибірково нейтралізує OH та $ONOO^-$ і, таким чином, запобігає пошкодженню ДНК. H_2 також пригнічує експресію прозапальних та запальних цитокінів, таких як $IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF-\alpha$, $ICAM-1$ та $HMGB-1$ та проапоптотичних факторів, таких як каспаза-3, каспаза-12 та каспаза-8. H_2 посилює експресію антиапоптотичних факторів, таких як $Bcl-2$ та $Bcl-xL$.

(В) H_2 модулює трансдукцію сигналу всередині та між різними сигнальними шляхами. Точні цілі та молекулярні механізми цього невідомі. Чи перехресні перешкоди між різними сигнальними шляхами? Якщо так, то як це спрацьовує? Подальші дослідження повинні вивчити інші сигнальні шляхи, які можуть брати участь у лікуванні захворювань воднем (H_2) (за Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. Compr Physiol. 2012 Apr;2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041. PMID: 23798302; PMCID: PMC3919808) [116].

3.2. Потенційні механізми дії H^2 як терапевтичного агента. Точні молекулярні механізми впливу низьких доз H^2 залишаються незрозумілими. H^2 може модулювати передачу сигналу кількома шляхами, але його первинні молекулярні мішені не визначені. Розгляд критичних сигнальних молекул, що перекриваються, допоміг би перехресному переходу між критичними шляхами. Щоб повністю пояснити біологічні функції H^2 необхідно з'ясувати його молекулярні механізми дії.

Роль H^2 як антиоксиданта привернула найбільшу увагу серед його багатьох імовірних біологічних активностей. H^2 є специфічним поглиначем OH та ONOO^- , дуже сильних окислювачів, які недиференційовано реагують з нуклеїновими кислотами, ліпідами та білками, що призводить до фрагментації ДНК, пероксидного окислення ліпідів та інактивації білка. Проте, H^2 не реагує з іншими АФК, які мають нормальні фізіологічні функції *in vivo* [154].

Введення H^2 зменшує експресію різних маркерів оксидативного стресу, таких як мієлопероксидаза, малондіальдегід, 8-гідроксидезоксигуанозин 8-OHdG, 8-ізо-простагландин F2a та реакційноздатні похідні тіобарбітурової кислоти при більшості модельованих патологічних процесів. У 2020 році дослідники припустили, що H^2 може знизити вміст АФК у *Ganoderma lucidum* залежно від наявності ендогенної глутатіонпероксидази [112].

H^2 проявляє протизапальну активність у різних моделях травм. Як правило, H^2 інгібує індуковану оксидативним стресом запальну тканинну травму шляхом пригнічення прозапальних та запальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL) -1 β , IL-6, TNF- α , молекула клітин-1, HMGB-1, ядерний фактор капа β (NF- $\kappa\beta$) та простагландин E2 [116, 185]. H^2 покращував виживання та зменшував пошкодження органів у септичних мишей шляхом пригнічення ранніх та пізніх прозапальних цитокінів у сироватці та тканинах, що вказувало на потенційне використання H^2 як терапевтичного

агента для станів, пов'язаних із синдромом сепсису/поліорганної недостатності [162].

H² виявляє антиапоптотичні ефекти, що підвищують або послаблюють фактори, пов'язані з апоптозом. Наприклад, H² інгібує експресію проапоптотичних факторів, В-клітинної лімфоми-2-асоційованого X-білка, каспази-3, каспази-8 та каспази-12, та активує антиапоптотичні фактори – супресор пухлин p53 та ін. [163]. H² додатково пригнічує апоптоз, регулюючи трансдукцію сигналу всередині та між конкретними шляхами. Hong, et al. вперше підтвердили у 2014 році, що нейропротекторний ефект, спричинений H², принаймні частково пов'язаний з активацією глікоген синтази кінази 3β (GSK3β) у нейронах [156].

H² індукуює експресію різних генів, включаючи гени NF-κB, c-Jun N-термінальної кінази (JNK), ядерного антигена проліферуючих клітин, VEGF, гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) та креатинкінази [168]. Деякі з цих молекул можуть бути повторно регульовані H², а деякі можуть бути прямими цілями H². Було виявлено, що у інтактній печінці щурів H² мало впливає на експресію окремих генів, але аналіз онтології генів демонструє підвищену регуляцію окисно-відновних генів [239]. Протизапальні та антиапоптотичні властивості H² можуть бути реалізовані шляхом модуляції експресії прозапальних та запальних цитокінів та факторів, пов'язаних з апоптозом.

Окислювальний стрес впливає на множинні сигнальні шляхи, включаючи позаклітинну сигнально-регульовану протеїнкіназу (ERK) 1/2, NF-κB, JNK та ядерний фактор, пов'язаний з еритроїдним 2p45-фактором 2 (Nrf2). Поряд із вибіркоvim очищенням •OH, H² може полегшити пошкодження, спричинене окислювальним стресом [181, 243]. Додаткові дослідження підтвердили, що H² може чинити протизапальну дію, регулюючи сигнал Toll-like рецептора 4 (TLR4), та антиапоптотичний ефект через інактивацію шляху Ras-ERK1/2-MEK1/2 та Akt [141]. H² також може захищати від алергічних реакцій, безпосередньо модулюючи сигнальний

зв'язок, пов'язаний з FcRI, але не поглинає вільні радикали безпосередньо [161].

Оскільки H^2 може впливати на декілька шляхів передачі сигналів, щоб надавати широкий спектр ефектів, перехресні перешкоди між цими шляхами, ймовірно, впливають на терапевтичні результати H^2 . Ефекти H^2 як газового сигнального модулятора при терапії можуть включати мережу сигнальних молекул, і для підтвердження переваг H^2 в таких умовах необхідні майбутні дослідження з використанням різних моделей тварин і клітин.

3.3. Потенційні способи терапевтичного введення H^2 в організм *in vivo*. Найпростішим технічно способом введення H^2 є терапевтична інгаляція з використанням лицьової маски або носової канюлі. Пацієнти зазвичай вдихають H^2 через маску, тоді як на тваринних моделях H^2 зазвичай вводять через вентилятор, який забезпечує електроліз H^2 з води. Вдихуваний H^2 швидко діє і може використовуватися для лікування гострого оксидативного стресу [211]. Експеримент на щурах показав, що інгаляція H^2 , змішаного з закисом азоту, підвищувала концентрацію H^2 не лише у крові, а й у тканинах [236]. Інгаляція H^2 не викликала жодних побічних ефектів і не впливала на артеріальний тиск [236] або інші параметри крові, такі як температура, рН і pO_2 [241]. Нещодавні дані свідчать про те, що лікування H^2 є нейропротекторним у пацієнтів із церебральним ушкодженням I/P [194]. H^2 також зменшує когнітивні порушення, спричинені хірургічним втручанням, зменшує пошкодження трансплантату легень та спричинене радіацією пошкодження шкіри у щурів, послаблює індуковане ліпополісахаридом гостре пошкодження легень у мишей [153].

3.3.1. Пероральне вживання збагаченої H^2 води. Хоча інгаляція H^2 дає швидкий ефект, цей метод доставки може бути непрактичним для щоденної профілактичної терапії. Через проблеми з безпекою слід суворо контролювати концентрації та дози H^2 . На відміну від

газоподібного H^2 , збагачена воднем вода (HW) переносима, безпечна і легко вводиться [128]. За умов сталого рН, при атмосферному тиску та кімнатній температурі, H^2 може розчинятися у воді до 0,8 мМ (1,6 мг/л), що становить терапевтично ефективну концентрацію при експериментальному ожирінні у мишей [169]. Експерименти *in vitro* показали, що вуглеводні полімери, у тому числі глікоген і крохмаль, мають спорідненість з H^2 , що підвищує його тканинну біодоступність [208]. Малі кількості H^2 введені упродовж короткого періоду часу, виявилися досить ефективними при різних захворюваннях, змодельованих у лабораторних тварин, в т.ч. - хвороба Паркінсона, стоматологічні інфекції, радіаційно-індуковані оксидативні пошкодження, і навіть при депресії [288].

3.3.2. Ін'єкції збагаченого воднем сольового розчину. Хоча пероральне введення HW є досить безпечним та зручним, контроль концентрації введеного таким способом H^2 може бути утруднений через втрати воденю з випаровуванням ще до його вживання та абсорбції у шлунково-кишковому тракті. Ін'єкційне введення збагачених воднем сольових (HS) розчинів може допомогти вирішити проблему контролю дозування H^2 [121]. Експериментальні дані свідчать про те, що HS можна успішно вводити за допомогою інтраперитонеальних (внутрішньочеревних) або внутрішньовенних ін'єкцій. Наприклад, ін'єкція HS мала нейропротекторні ефекти у щурів зі змодельованою травмою спинного мозку [193]. Лікування HS також було застосовано як ефективний радіопротекторних засіб, що покращило виживання та неврологічний результат після субарахноїдального крововиливу [244]. Крім того, інтратекальна ін'єкція HS здійснювала знеболювальний ефект при експериментальній поліневропатії у щурів шляхом зниження активації спінальних астроцитів та мікроглії [139].

3.4. Профілактичне та терапевтичне застосування H^2 . Питання безпечності використання є основною проблемою щодо транспортування, зберігання та адміністрування H^2 , оскільки він спалахує при температурах

вище 527° С і вибухає швидкою ланцюговою реакцією з киснем в діапазоні концентрацій H^2 4,75% [212]. Оскільки H^2 не є цитотоксичним навіть при високих концентраціях, високий тиск H^2 безпечно використовується у глибоководних газових сумішах для запобігання декомпресійній хворобі та газовій емболії [137]. Оскільки вдихання 1-4% H^2 продемонструвало велику ефективність у медичних застосуваннях, використання H^2 при таких низьких концентраціях можна вважати допустимим та безпечним [152]. H^2 має унікальні переваги у медицині. Він ефективно проникає через біомембрани до ядер клітин та мітохондрій і може, на відміну від більшості антиоксидантних сполук, легко проникати через гематоенцефалічний бар'єр шляхом газової дифузії. Моніторинг дифузії H^2 у реальному часі може бути виконаний шляхом вимірювання концентрації H^2 у різних тканинах із використанням електродів [209].

3.4.1. Вплив водню на захворювання сечової системи.

Ниркове пошкодження I/R є неминучим у різних клінічних ситуаціях, таких як трансплантація нирок, часткова нефректомія та лікування аневризми ниркових судин [287]. Нещодавні дані свідчать про те, що H^2 захищає від пошкодження нирок I/R, головним чином через протизапальні та антиапоптозні ефекти та селективне зниження цитотоксичного АФК [189].

Абе та його колеги пов'язали I/R-індуковане ГУН зі зниженою виживаністю алотрансплантату у пацієнтів із трансплантованими нирками [105]. Преконсервація алотрансплантата в багатому водневому розчині, створеному в Університеті Вісконсіна, послаблює I/R-індуковане ГУН при трансплантації нирок, пригнічує цитотоксичну генерацію АФК та тубуло-інтерстиційний фіброз. Дослідження Cardinal показало, що пероральне введення H_2 послаблює місцеве продукування запальних маркерів при алотрансплантації нирки [122].

Ці відмінності можуть бути пояснені різним способом введення та різною тривалістю впливу H^2 . Нещодавня робота показує, що H_2 захищає від гострої ниркової травми після трансплантації печінки, частково шляхом

зменшення апоптозу, який, можливо, бере участь у модулюванні р53-опосередкованої аутофагії [134].

Були встановлені різні експериментальні моделі на тваринах для вивчення терапевтичних ефектів H^2 при ГУН. 208. Nakashima-Kamimura та ін. повідомляли, що як інгаляція H^2 , так і пероральна H^2 полегшують індуковану цисплатином нефротоксичність без шкоди протипухлинної активності [208]. Пізніші дані свідчать про те, що H^2 полегшує пошкодження нирок різної етіології, наприклад, при нефротоксичності, зумовленій нітрлотріацетатом, залізом, оксидативним стресом, глюкозою і α , β -дикарбонільним з'єднанням, есенційною гіпертензією гліцерином, септичним шоком, гострим панкреатитом та опіковою хворобою [147].

Кілька дослідницьких груп також опублікували свої роботи про вплив H^2 на сечовий міхур. Matsumot та колеги не виявили вагомої ефективності H^2 у пацієнтів із синдромом інтерстиціального циститу/болючого сечового міхура, хоча в деяких випадках додавання H^2 ефективно зменшувало біль у сечовому міхурі [199]. Для підтвердження цих результатів знадобляться належним чином розроблені великомасштабні перспективні клінічні дослідження.

3.5. Майбутні напрямки: проблеми, які мають бути вирішеними. Хоча у H^2 є перспективна профілактичного та терапевтичного застосування при різних захворюваннях, багато проблем залишаються невирішеними. Наприклад, вважається, що приблизно 40 г вуглеводів проникають у нормальну людську товсту кишку щодня, тому в її просвіт виділяються величезні (12 000 мл/день) кількості H^2 [130]. Кількість водню, що продукується кишківником, є набагато більшою, ніж кількість H^2 , поглиненого з води або газу, але тільки ефекти екзогенного введення H^2 в даний час привертають увагу медиків. Однак було показано, що кишковий H^2 позитивно впливає на ремісію. У мишачій моделі реституція індукованого гідроксазою штаму *E. coli* зменшувала прояви гепатиту, викликаний коннаваліном А [167], хоча питна H^2 була більш ефективною.

У той же час деякі екзогенні пероральні препарати або продукти, що стимулюють продукування кишечником H^2 , підтримують розвиток комбінованої терапії на тваринних моделях та клінічних випробуваннях. До цього часу не спостерігалось ефектів доза-ефект H^2 . Питна H^2 зменшувала втрату дофамінергічних нейронів у мишачій моделі хвороби Паркінсона. Примітно, що концентрації H^2 , що досягають 0,08 ppm, виявляли майже ті ж ефекти, що і насичена H^2 (1,5 ppm) [138]. Після того, як H^2 споживається, більшість H^2 в крові не виявляється протягом 30 хв [122], ймовірно, через видих з легень. Таким чином, залишається не до кінця з'ясованим, як підвищити ефективність короткотривалої терапії H^2 при ГУН. Проте Камимура та його колеги виявили, що H^2 може накопичуватися у печінці з глікогеном, що може частково пояснити це явище [170]. В іншому прикладі, ефект на людину з вагою 60 кг, що піддавалася впливу водню у вигляді інгаляції газової суміші з 2% H^2 протягом 24 годин, був вищим на 104%, ніж при використанні насиченого розчину H^2 [210]. Отже, за даними літератури, прямої кореляції між терапевтичною ефективністю та концентрацією H^2 наразі не доведено.

Отже, використання H^2 у лікуванні ГУН є перспективним напрямком досліджень, оскільки цей газ володіє значими антиоксидантними та енерговідновлюючими властивостями. Ниркові тканини при ГУН страждають від гіпоксії та пошкоджуючої дії активних форм кисню, адже кисень у нирках використовується не лише для живлення клітин, а й для забезпечення реабсорбції іонів натрію. Також, при тканинній гіпоксії поділ процесів окислення і фосфорилування (ОФ) створює умови для активації перекисного окислення ліпідів, значного енергетичного дефіциту дистального нефрону.

Використання антиоксиданту негативного окисно-відновного потенціалу з водневим насиченням, який має здатність проникати в клітини, легко досягати мітохондрій, долати фізіологічні бар'єри організму, проникати у зони ішемії, набряку та запалення, може дозволити покращити

енергозабезпечення за рахунок надходження додаткових електронів, а також чинити антиоксидантну дію шляхом нейтралізації високореакційного гідроксильного радикалу та пероксинітриту.

Таким чином, актуальним є дослідження ефективності H^2 для корекції функціональних, біохімічних, імуноферментних та гістоферментохімічних змін нирок за умов тканинної гіпоксії у помірно резистентних щурів під час ГУН.

Незважаючи на те, що певні питання залишаються ще недостатньо дослідженими, методи, засновані на використанні H^2 , демонструють великі перспективи як інноваційні інструменти для профілактики та лікування багатьох захворювань, у тому числі й ГУН, які в даний час є серйозною медичною проблемою у всьому світі. Найкраще розуміння фармакокінетики H^2 та його біологічних механізмів дії, безсумнівно, відкриє нові шляхи для його практичного застосування у клінічній медицині.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В експериментах на 120 статевозрілих щурах-самцях масою 0,16-0,20 кг та клінічних дослідженнях на 60 пацієнтах вивчали механізм впливу розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення та фосфорування у середньостійких до гіпоксії тварин, синдромі no-reflow на ранній поліуріуричній стадії сулемової нефропатії за умов гіпонатрієвого раціону харчування та синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

Усі дослідження виконували з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Дизайн дослідження включав наступні експериментальні групи тварин за гіпонатрієвого раціону харчування:

1 – контрольна група – інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою.

2 – інтактні тварини з навантаженням водою від'ємного окисно-відновного потенціалу без додаткового насичення молекулярним воднем.

3 – інтактні тварини з навантаженням водою низького від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.

4 – дослідна група тварин через 72 год після введення сулеми (поліурична стадія нефропатії з розвитком синдрому no-reflow) з навантаженням звичайною водогінною водою.

5 - дослідна група тварин через 72 год після введення сулеми (поліурична стадія з розвитком синдрому no-reflow) з навантаженням водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.

6 – дослідна група тварин з гострою гемічною гіпоксією середнього ступеня тяжкості з навантаженням звичайною водогінною водою.

7 - дослідна група тварин з гострою гемічною гіпоксією середнього ступеня тяжкості з навантаженням водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.

8 – дослідна група тварин з тканинною гіпоксією із-за розщеплення окиснення і фосфорування з навантаженням звичайною водогінною водою.

9 - дослідна група тварин з тканинною гіпоксією із-за розщеплення окиснення і фосфорування з навантаженням розчином від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.

Дизайн клінічних досліджень включав наступні групи пацієнтів:

1 – контрольна група – здорові пацієнти.

2 – пацієнти з синдромом подразненого кишечника з закрепом.

3 – пацієнти з синдромом подразненого кишечника з закрепом, які отримували воду низького від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.

4 – пацієнти з синдромом подразненого кишечника з діареєю.

5 - пацієнти з синдромом подразненого кишечника з діареєю, які отримували воду від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.

Усі клінічні дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

2.1. Експериментальне моделювання синдрому no-reflow на ранній поліуричній стадії сулемової нефропатії за гіпонатрієвого раціону харчування.

До початку дослідження всі експериментальні тварини проходили адаптацію до гіпонатрієвого раціону харчування, для чого впродовж 3-х діб отримували корм з низьким вмістом іонів натрію (зерно пшениці) та звичайну водопровідну воду. Сулему у вигляді 0,1 % розчину вводили підшкірно в дозі 5 мг/кг маси тіла одноразово. Дослідження проводили через 72 год після індукції нефропатії, що відповідало розвитку синдрому no-reflow на ранній поліуричній стадії сулемової нефропатії [42, 63, 74].

Моделювання експериментальної гемічної гіпоксії виконували за методикою Середенко М. М. (1987) шляхом одноразового підшкірного введення метгемоглобіноутворювача 1% розчину нітриту натрію в дозі 50 мг/кг маси тіла, викликаючи відповідно середню ступінь тяжкості гемічної гіпоксії з проведенням дослідження через 2 год після введення розчину нітриту натрію [42].

Стійкість щурів до гострої гіпоксії оцінювали за часом втрати пози на “висотному плато“ гострої гіпобаричної гіпоксії і часом загального перебування тварин від моменту досягнення “висоти“ 12000 м до появи другого агонального вдиху (час життя або резервний час), а також за часом

відновлення пози з моменту початку спуску. Виділяли 3 групи тварин: високо-, середньо- і низькостійкі. Усі дослідження проводили на середньостійких щурах. Моделювання експериментальної тканинної гіпоксії виконували за методикою Путіліної Ф.Є. (1971) шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 2,4-динітрофенолу в дозі 30 мг/кг маси тіла.

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

2.2. Вимірювання окисно-відновного потенціалу води та сечі. Окисно-відновний потенціал (редокс-потенціал) — міра окиснювальної або відновлювальної здатності середовища, яка залежить від зміни в [розчині](#) концентрацій [йонів](#) H^+ та OH^- . Вимірювали в [мілівольтах](#) (мВ). Відображає здатність приєднання або віддачі [електронів](#) в окиснювально-відновних реакціях. Окисно-відновний потенціал води та сечі визначали ОВП - метром [70, 71].

Зниження окисно-відновного потенціалу води на кожні 59 мВ викликає зростання кількості електронів у 10 разів. За зниження окисно-відновного потенціалу на 118 мВ, кількість електронів зростає у 100 разів, а на 177 мВ – в 1000 разів і т.д. Збільшення кількості електронів сприяє покращанню енергетичного обміну і, відповідно, позитивно впливає на загальний рівень енергетичного забезпечення організму.

У дисертації досліджували вплив навантаження звичайною водогінною водою (окисно-відновний потенціал $90,4 \pm 1,45$ мВ), водою від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем за використання препарату мікрогідрин (окисно-відновний потенціал $-304,5 \pm 4,79$ мВ) та водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем 1,0 - 1,2 ppm та окисно-відновним потенціалом $-297,3 \pm 5,27$ мВ, яку отримували за допомогою генератора нового покоління Blue Water 900

(Корея), режим 1, що містить удосконалену протонно-обмінну мембрану PEM/SPE, яка одночасно є твердим полімерним електролітом [236].

Одну капсулу мікрогідрину 300 мг швидко висипали в 200 мл водогінної води при 37°C, перемішати скляною паличкою і використати *ex tempore* [70].

2.3. Дослідження функціонального стану нирок.

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного навантаження. Щурам внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда вводили звичайну водопровідну воду, воду від'ємного окисно-відновного потенціалу, підігріту до температури 37°C в кількості 5% від маси тіла без додаткового насичення молекулярним воднем та з додатковим насиченням молекулярним воднем. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год • 100 г маси тіла. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирали в пробірки з гепарином.

Швидкість клубочкової фільтрації (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою:

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

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

Фільтраційну фракцію іонів натрію ($FFNa^+$) оцінювали за формулою:

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

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

Відносну реабсорбцію води (RH_2O %) розраховували за формулою:

$$RH_2O \% = (C_{cr} - V) \cdot 100\% / C_{cr}$$

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

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

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

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

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

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

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

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

Розраховували кліренс іонів натрію (CNa^+) і безнатрієвої ($C^{H_2O} Na^+$) води за формулами: $CNa^+ = V \bullet UNa^+ / PNa^+$; $C^{H_2O} Na^+ = V - V \bullet UNa^+ / PNa^+$.

Проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію (T^pNa^+ , T^dNa^+) оцінювали на основі даних О. Шюк (1981) [5, 42, 63]: про відсутність реабсорбції води в дистальному відділі нефрону і збірних каналцях за умов водного діурезу, внаслідок істотного зниження концентрації антидіуретичного гормону в плазмі крові, при ізотонічності первинної сечі в проксимальному відділі нефрону. При цьому осмолярність сечі не повинна була перевищувати осмолярності плазми крові, тобто нирки функціонували в режимі водного діурезу. Розрахунки проводили за формулами: $T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \bullet PNa^+$; $T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \bullet V$.

У сечі концентрацію креатиніну визначали за методом Фоліна, у плазмі крові за методом Поппера у пропису Мерзона А. К. [42]. Для чого до 2,5 мл 1,2% пікринової кислоти за допомогою дозатора швидко вливали 0,5 мл плазми крові. При цьому білки випадали в осад у вигляді дрібної

дисперсії яскраво жовтого кольору, що виключало необхідність ставити проби у водяну баню при 100°C для осадження білків. Після центрифугування при 3000 об/хв впродовж 15 хв, відбирали по 2 мл супернатанта, до якого додавали 0,12 мл 10% NaOH. Через 15 хв вимірювали концентрацію креатиніну в мкмоль/л на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 520 нм проти контролю, в якому замість 0,5 мл плазми крові вносили 0,5 мл дистильованої води.

Концентрацію білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом за Міхеєвою А. І. та Богодаровою І. А. [42], концентрації іонів натрію і калію в плазмі крові, сечі визначали методом фотометрії полум'я з використанням фотометра ФПЛ-1. Стандартні розчини готували з KCl та NaCl із концентраціями електролітів по 0,5 ммоль/л [63, 67].

2.4. Визначення β_2 -мікроглобуліну.

Визначення β_2 -мікроглобуліну проводили методом хемілюмінісцентного аналізу на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі MAGLUMI 1000 в сироватці крові та сечі з розрахунком його реабсорбції у відсотках [70].

2.5. Дослідження процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Дослідження процесів пероксидного окиснення ліпідів проводили за визначенням вмісту малонового альдегіду та дієнових кон'югат [63]. Нирки експериментальних тварин швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. Проводили гомогенізацію тканин у скляному гомогенізаторі під візуальним контролем: 120 мг кіркової речовини в 2,0 мл 0,05 М тріс-НСl буферу (рН 7,4).

Визначення малонового альдегіду. До 0,4 мл гомогенату додавали 0,8 мл дистильованої води; 0,06 мл 5 N HCl і 0,3 мл 17% трихлороцтової кислоти. Центрифугували 20 хв при 4000 g. Весь супернатант виливали в

чисті скляні пробірки, та додавали 0,5 мл 0,8 % тіобарбітурової кислоти . Пробірки накривали фольгою і поміщали на 10 хв у водяну баню при 100°C. Потім занурювали проби у воду із льодом. Вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 532 нм в 1 см кюветі на спектрофотометрі СФ-46 проти контролю, в який вносили 0,4 мл дистильованої води замість гомогенату. Розрахунки проводили за формулою: $MA = E_{532}/E_{750} \cdot 0,759$, де E_{532} – екстинція МА, E_{750} - екстинція білка по Лоурі, 0,759-коефіцієнт перерахунку для МА. Вміст малонового діальдегіду оцінювали в нмоль/мг білка [63].

Визначення дієнових кон`югатів. До 0,2 мл гомогенату додавали 2 мл суміші гексан-ізопропанол (1:1). Після чого герметично закриті скляні пробірки струшували впродовж 15 хв і центрифугували 15 хв при 4000 г. Весь супернатант виливали в чисті скляні пробірки і додавали 0,5 мл 0,1 N HCl і 1 мл гексану. Інтенсивно струшували і залишали на 30 хв для розшарування фаз. Відбирали верхній гексановий шар і вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм в 1 см кюветі на спектрофотометрі СФ- 46. Розрахунки проводили за формулою: $DK = E_{233}/E_{750} \cdot 1,0449$, де E_{233} – екстинція для ДК, E_{750} - екстинція білка по Лоурі, 0,0449-коефіцієнт перерахунку для ДК. Концентрацію дієнових кон`югатів виражали в нмоль/мг білка [63].

2.6. Дослідження стану антиоксидантних систем.

Визначення активності каталази [КФ.1.11.1.6]. До 2 мл 0,03% пероксиду водню додавали 0,05 мл гомогенату. Реакцію проводили при 37°C в термостаті для гемокоагуляції з прозорими стінками. Через 10 хв додавали 1 мл 4% молібдату амонію. Паралельно ставили холосту пробу, в якій замість гомогенату - 0,05 мл дистильованої води. Вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 410 нм холостої (E 410-хол.) і дослідної проб (E

410-досл.) проти контролю- дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46 в 1 см кюветі [63]. Активність каталази (КТ) розраховували за формулою:

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

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

Визначення активності супероксиддисмутази [КФ.1.15.1.1.]. Підготовка біологічного матеріалу: У скляні пробірки поміщали 60 мг кристалічного однозаміщеного фосфату калію, додавали 0,2 мл гомогенату; 0,05 мл етанолу; 0,03 мл хлороформу. Перемішували скляною паличкою, центрифугували 15 хв при 4°C (1500 g). Прозорий супернатант використовували для визначення СОД. Ек темпорге готували 2 реагенти. Реагент I. 9,3 мг натрієвої солі етилендіамінтетраацетату, 75 мг нітросинього тетразолію; 13,8 мг феназинметасульфату розчиняли в 150 мл 0,15 М фосфатного буферу, рН - 7,8 (8,96 г двозаміщеного фосфату натрію і 0,5 г однозаміщеного фосфату калію розчиняли в 1 л дистильованої води). Реагент 2. 19,1 мг НАДН розчиняли в 25 мл Трис-ЕДТА буферу, рН -8,0 (37,2 мг Трис і 24,3 мг натрієвої солі етилендіамінтетраацетату на 100 мл дистильованої води). Після преінкубації реагенту I при 25°C впродовж 5 хв додавали 0,05 мл прозорого біологічного матеріалу і 0,1 мл реагенту II. Швидко перемішували і проводили інкубацію 10 хв у термостаті для гемокоагуляції з прозорими стінками. Паралельно ставили нульову пробу (Е 540-о), в якій замість біологічного матеріалу - 0,05 мл дистильованої води. Після інкубації проби поміщали у воду із льодом. Вимірювали оптичну густину дослідної (Е 540-пр.) і нульової проб (Е 540-о) в 1 см кюветі на спектрофотометрі СФ-46 проти контролю, в якому замість реагенту 2 - 0,1 мл дистильованої води (табл. 2.1). Активність супероксиддисмутази (СОД) розраховували за формулою:

$$СОД = (E_{540\text{-о}} - E_{540\text{-пр}}) \cdot 100\% / E_{540\text{-о}}$$

Таблиця 2.1

Співвідношення реагентів у дослідних пробах при визначенні активності супероксиддисмутази

Реагенти	Нульова проба E540-0 (мл)	Дослідна проба E540-пр (мл)
Проба		0,05
Реагент I	2,0	2,0
Реагент 2	0,05	0,05

За одиницю активності супероксиддисмутази приймали кількість ферменту необхідного для 50% гальмування відновленого тетразолію за умов досліду [63]. Активність супероксиддисмутази виражали в од/хв • мг білка.

Визначення активності глутатіонпероксидази [КФ.1.11.1.9].

Принцип методу полягає у кількісному визначенні відновленого глутатіону (G-SH), який не використовується в процесі ферментативної реакції. Вміст відновленого глутатіону визначали титруванням. Паралельно проводили холосту і дослідну проби. У холосту пробу спочатку додавали 0,8 мл 10% сульфосаліцилової кислоти, а потім всі ті компоненти, що і в дослідній пробі. У дослідній пробі до 1,0 мл 0,05 М Тріс-НСІ буферу (рН-7,4) додавали 0,04 мл 0,5 М натрієвої солі етилендіамінтетраацетату (9,3 г на 50 мл дист. води), 0,02 мл гомогенату і 0,04 мл азиду натрію (78 мг на 3,0 мл 0,05 М Тріс-НСІ буферу). Проводили преінкубацію впродовж 5 хв при 37°C в термостаті для гемокоагуляції з прозорими стінками. Після чого додавали 0,04 мл G-SH (69 мг на 3,0 мл 0,05 М Тріс-НСІ буферу) та 0,04 мл пероксиду водню (0,2 мл 33% пергідролю на 10 мл дистильованої води).

Проводили інкубацію проб впродовж 15 хв при 37°C. Перед і після інкубації проби ставили у воду із льодом. У дослідних пробах реакцію зупиняли шляхом додавання 0,8 мл 10% сульфосаліцилової кислоти. Центрифугували 10 хв при 3000 об/хв і прозорий супернатант виливали в чисті пеніцилінові флакончики. Додавали 0,16 мл 25% сульфосаліцилової кислоти, 1,0 мл 5% КІ і 0,2 мл 1% крохмалю та титрували 0,0004 N КІО₃ до появи синього забарвлення паралельно холосту і дослідну проби. Калібровочний графік будували за відновленим глутатіоном [63]. Активність глутатіонпероксидази розраховували за формулою: ГПО = (Vхол. - Vдосл.). Активність ферменту виражали в мкм G-SH/хв • мг білка.

Вміст білка в гомогенатах визначали за методом Лоурі [63]. Принцип метода ґрунтується на утворенні біуретового комплексу, який у присутності реактива Фоліна дає синє забарвлення, інтенсивність якого прямопропорційна вмісту білка. Для цього готували ряд реактивів: Реактив А. 2% розчин Na₂CO₃ у 0,1 N NaOH; Реактив В 0,5 г СиSO₄•5H₂O у 100 мл 1% розчину К-На виннокислого; Реактив С 50 мл розчину А+ 1мл розчину В. Стандартний розчин білка-0,1%; Реактив Е 1N розчин Фоліна-Чокалтеу. 100г Na₂WO₄•2H₂O і 25г Na₂MoO₄•2H₂O розчинити у 350 мл дистильованої води кожний. Додати 50 мл 85% Н₃PO₄ і 100 мл конц НСІ. Суміші кипятили зі зворотнім холодильником 10 год. Потім додавали 150 г LiSO₄ та 50 мл дистильованої води і декілька краплин розчину бромю. Для видалення надлишку бромю розчин кипятили без холодильника 15 хв. Охолоджували і доводили до 1 л дистильованою водою, фільтрували, титрували 0,1 N NaOH для визначення нормальності. До 0,1 мл сироватки чи гомогенату (розведення у 100 разів) додавали 3 мл розчину С, через 10 хв - 0,16 мл 1,88 N розчину Е і одразу перемішували. Через 30-40 хв вимірювали оптичну густина (E₇₅₀) на “КФК-2” в кюветі 5мм. Розрахунок проводили за формулою: Protein= E₇₅₀ • 4,45•1200+a/a, де E₇₅₀- показник екстинції для

білка, а- наважка тканини в мг, 4,45- коефіцієнт перерахунку для білка (за калібрувальним графіком).

2.7. Дослідження окисно модифікованих білків.

Вміст окисно модифікованих білків (ОМБ) у плазмі кров та гомогенатах тканин визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням гідразонів характерного спектру поглинання. Про ступінь ОМБ судили по кількості утворених альдегідних та кетонних груп. Альдегідо- і кетонпохідні нейтрального характеру визначали при 370 нм, а основного- при 430 нм. Вміст фенілгідразонів нейтрального характеру розраховували на основі коефіцієнту молярної екстинкції $2,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. У центрифужні пробірки вносили 0,8 мл 0,85 % розчину NaCl, 0,2 мл плазми крові або гомогенату, 1мл 0,1 М 2,4- динітрофенілгідразину, розчиненого в 2М соляній кислоті та 1 мл 10% трихлороцтової кислоти. В контрольні проби замість 2,4- динітрофенілгідразину додавали 1 мл 2М соляної кислоти. Пробі інкубували 1 год при 37°C, центрифугували 10 хв при 3000 об/ хв. Осад промивали тричі 5% трихлороцтовою кислотою по 5 мл. До одержаного осаду додавали 5 мл 8М розчину сечовини, витримували 5 хв у киплячій бані до повного розчинення. Оптичну густина утворених динітрофенілгідразонів реєстрували на фотоелектроколориметрі КФК-3 при 370 нм та 420 нм проти контролю. Вміст ОМБ при $\lambda=370$ нм виражали в ммоль/г білка, при $\lambda=430$ нм- в одиницях оптичної густини на 1г білка [81, 82].

2.8. Дослідження тканинного фібринолізу .

Стан фібринолітичної активності (ФА) визначали на основі реакції з азофібрином (Simko Ltd., Львів), тобто фібрину, асоційованого з

азобарвником оранжевого кольору, який дає в лужному середовищі яскраво-червоне забарвлення. Визначали також сумарну фібринолітичну активність (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну фібринолітичну активність (НФА) [28]. Для чого наважки тканин відмивали від домішок крові в охолодженому боратному буфері (рН-7,4). Гомогенізацію проводили у скляному гомогенізаторі під візуальним контролем. Для визначення СФА до гомогенату чи плазми крові додавали 5 мг азофібрину, 10 од плазміногену (Simko Ltd., Львів) та 1 мл боратного буферу (рН-7,4). У пробірки “НФА”, крім того додавали 20 мг епсилон-амінокапронової кислоти, яка пригнічує ферментативний фібриноліз. Всі пробірки інкубували при температурі 37°C 15 хв у водяному термостаті „ТПС-1”. За цей час проходить розпад азофібрину і звільняється азобарвник в інкубаційний розчин відповідно фібринолітичній активності тканин. Після інкубації всі пробірки охолоджували до 5°C для зупинки лізису азофібрину. У кожену пробірку додавали для залужування середовища по 20 мкл 5 М розчину NaOH. Потім вміст пробірок фільтрували через шар вати (1 см) у шприці. На спектрофотометрі СФ-46 в кюветах 1 см при довжині хвилі 440 нм проти розчину порівняння вимірювали оптичну густину проб.

Розрахунки проводили за формулами:

$$\text{СФА (НФА)} = (E_{440} \cdot 4 \cdot 1000) / n \text{ (мг)} = E_{440}/\text{Год} \cdot \text{г тканини.}$$

де, E_{440} - показник оптичної густини для фібринолітичної активності, n - маса наважки органа (мг);

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

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

Для оцінки необмеженого протеолізу до 1 мг азоальбуміну (азоказеїну чи азоколу) додавали 0,25 мл гомогенату і 1,5 мл боратного буферу (рН 9,0).

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

2.9. Дослідження енергетичного обміну.

Визначення активності ферменту сукцинатдегідрогенази [КФ.1.3.99.1] в гомогенатах тканин нирок [63]. У пробірку вносили 0,25 мл 0,2 М сукцинату натрію 0,5 мл 0,2% розчину трифенілтетразолію хлористого та 0,25 мл 0,05 М Трис-НСІ буфера (рН 7,4) і занурювали у воду з льодом для припинення реакції. Додавали 0,1 мл гомогената й інкубували у термостаті 30 хв при температурі 37°C. Потім знову занурювали пробірки у лід. Екстракцію проводили в 5 мл бутанолу. Бутанольний екстракт після центрифугування (10-15 хв) колориметрували при 490 нм на КФК-2 проти дистильованої води.

Розрахунок проводили за формулою:

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

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

Гістоензимохімічне визначення активності сукцинатдегідрогенази.

У кріостаті готували зрізи тканини товщиною 10 мкм та наносили їх на предметне скло. Потім зрізи інкубували при температурі 20-25°C. У

першому випадку змішували рівні об'єми 0,2 М фосфатного буферу (рН 7,6) і 0,2 М розчину сукцинату натрію. До 10 мл даного розчину додавали 10 мг нітросинього тетразолію та інкубували до інтенсивного фіолетового забарвлення на сукцинатдегідрогеназу. [63].

Кількісний аналіз активності сукцинатдегідрогенази проводили методом точкового тесту за Автанділовим Г. Г. [63] шляхом накладання на проекцію препарату шаблонів з наступним підрахунком тест-точок.

2.10. Дослідження ступеня набряку нирок.

Проводили кількісну оцінку ступеня набряку в 7 досліджуваних ділянках нирок після забарвлення депарафінованих зрізів середнього сегмента нирок гематоксилін-еозином: зовнішній і внутрішній ділянках кіркової речовини нирок Cortex I, Cortex II; OSOM, ISOM - зовнішній та внутрішній ділянках мозкової речовини нирок; ІМ I, ІМ II, ІМ III - ділянках сосочка нирок методом точечного тесту за Автанділовим Г.Г. [63].

Вміст сухої речовини в кірковій ділянці нирок визначали шляхом висушування її до постійної ваги [63]. Концентрацію іонів натрію та калію в кірковій ділянці нирок визначали за допомогою полум'яного фотометра ФПЛ-1.

Імуноферментні дослідження проводились за допомогою стандартних наборів “Amersham” (Англія) та “Immuno Nuclear Corporation” (США) для визначення концентрації ФНПа.

Для виключення можливого впливу на показники функції нирок, тканинного фібринолізу, пероксидного окиснення ліпідів та енергетичного обміну біологічних ритмів, кожна дослідна серія порівнювалася зі своїм паралельно поставленим контролем.

Обстежено 60 хворих з синдромом подразненого кишечника. Чоловіків - 18, жінок - 42 віком від 28 до 62 років. Із яких: з синдромом

подразненого кишечника з закрепом склали - 28 хворих, синдромом подразненого кишечника з діареєю - 32. Визначали популяційні рівні анаеробної мікрофлори (*B.Bifidum*, *B.lactis*.) в Ig KYO/Г [236].

Загальні симптоми (сумарна оцінка симптомів: болі, вздуття, частота дефекації) у хворих з синдромом подразненого кишечника оцінювали за семибальною шкалою Лайкерта [236].

Функціональний стан нирок у пацієнтів досліджували за умов водного навантаження. Пацієнти споживали водопровідну воду підігріту до температури 37°C в кількості 2% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в л/2 год·1,72 м² площі поверхні тіла. Після водного навантаження з метою отримання плазми, кров з вени збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, білка за методом із сульфосаліциловою кислотою. Розраховували екскрецію білка з сечею. Досліджували проксимальну реабсорбцію іонів натрію (T^pNa⁺). Розрахунки проводили за формулою: $T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+$; де C_{cr} – швидкість клубочкової фільтрації, V – діурез, PNa⁺ - концентрація іонів натрію в плазмі крові [4, 5, 42].

Дослідження концентрації цитокінів у плазмі крові пацієнтів: фактору некрозу пухлин -α, інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну -6 проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми "Diaclone"(Франція).

Ступінь розвитку інтоксикаційного синдрому вивчали за концентрацією молекул середньої маси (МСМ) у плазмі крові, величиною питомої електропровідності (ПЕС) сироватки периферичної крові та лейкоцитарним індексом інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа [236].

Усі пацієнти отримували молекулярний водень у вигляді водного розчину в кількості 1 л на добу в чотири прийоми по 250 мл протягом 7 днів

з концентрацією H_2 1,0 - 1,2 ppm та окиснювально-відновним потенціалом від -250 до -350 мВ, який отримували за допомогою генератора нового покоління антиоксидантного розчину, насиченого воднем Blue Water 900 (Корея), режим 1.

2.11. Статистичний аналіз результатів дослідження.

За статистичного аналізу отриманих результатів, що відповідали нормальному (гаусовському) розподілу, застосовували загальноприйняті у медицині методи варіаційної статистики і вираховувалися: середня арифметична вибірки (\bar{x}), стандартна помилка середньої арифметичної ($S_{\bar{x}}$). При оцінці вірогідності різниці між середніми величинами обраховувався коефіцієнт t . Надійність (ймовірність «нульової гіпотези») при даній t та числі ступенів свободи обраховувалося згідно методу Стьюдента при двобічному тесті, сила (згідно альтернативної гіпотези) визначалася за однобічним тестом. Для твердження про вірогідність різниці враховувалася загальноприйнята в медикобіологічних дослідженнях величина рівня ймовірності $p < 0,05$. При відхиленні типу розподілу від нормального, а також у невеликих об'ємах вибірки застосовувалися непараметричні критерії (тест Манна-Уїтні). При аналізі факторів, що впливають на показники, використовувався кореляційний метод з врахуванням напрямку, сили та значимості зв'язку і розрахунком показника кореляції Пірсона (r). При цьому враховувалися тільки вірогідні показники з $p < 0,05$ і використовувалася оцінка сили корелятивного зв'язку з трьох рівнів: слабкі - до 0,33, середні - від 0,34 до 0,66 і сильні - більше 0,67. Використовувався регресійний аналіз з побудовою рівняння лінійної регресії ($y = a + bx$) та багатофакторний регресійний аналіз за допомогою програм "Statgrafics", "Excel 7.0", Statistica [56, 62].

Показник вірогідності в таблицях, вказаний тільки для вірогідних відмінностей ($p < 0,05$), на рисунках достовірно відмінні величини ($p < 0,05$) відмічені відповідними значками.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ВОДНОГО ДІУРЕЗУ З НАСИЧЕННЯМ ВОДНЕМ НА ФУНКЦІЮ НИРОК У ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Добре відомо, що гальмування окисно-відновного потенціалу води на кожні 59 мВ призводить до зростання кількості електронів у 10 разів. За гальмування окисно-відновного потенціалу води на 118 мВ, кількість електронів зростає у 100 разів, на 177 мВ – в 1000 разів і т.д. Наростання кількості електронів може сприяти покращанню синтезу макроергів АТФ і, відповідно, позитивно впливати на головний енергозалежний процес нирок – реабсорбцію іонів натрію. Водночас, навантаження організму водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину призводить до активації механізму базального тонусу, транзиторної ішемії судин кіркової речовини нирок та гальмування клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції, проксимальної реабсорбції іонів натрію, розвитку протеїнурії. Допускається, що дану проблему можна вирішити шляхом використання води від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем, який може проникати всередину клітин, досягати мітохондрій, легко долати бар'єри організму: гемато-енцефалічний, гемато-тироїдний, гемато-тестикулярний, гемато-кохлеарний, проникати в ділянки ішемії та набряку та виявляти антиоксидантну дію шляхом нейтралізації гідроксильного радикалу та пероксинітриду. Водночас до сьогоднішнього дня не вивчено питання щодо впливу води від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на функцію нирок в інтактних тварин. В даному розділі дисертації з'ясовано питання щодо впливу навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на показники функції нирок порівняно до індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем.

Крім того, шляхом використання лінійного та багатофакторного регресійного аналізу проведено детальний порівняльний аналіз впливу навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на взаємозв'язки між показниками функції нирок та окисно-відновного потенціалу води та сечі.

На рис. 3.1 наведені значення величин окисно-відновного потенціалу (мВ) води: 1 – звичайна водогінна вода, 2 – вода від'ємного окисно-відновного потенціалу з обробкою препаратом мікрогідрин, 3 – вода від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем. Слід зазначити, що величини від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем (обробка препаратом мікрогідрин) та при насиченні воднем вірогідно не відрізнялися. Це дало можливість оцінити вплив саме насичення воднем на досліджувані процеси. Величина окисно-відновного потенціалу сечі склала $89,8 \pm 1,46$ мВ за умов індукованого діурезу, проведеного звичайною водогінною водою з окисно-відновним потенціалом $90,4 \pm 1,45$ мВ. Окисно-відновний потенціал сечі склав $92,9 \pm 1,83$ мВ за індукованого діурезу з від'ємним окисно-відновним потенціалом води без насичення воднем із застосуванням мікрогідрину, який склав $-304,5 \pm 4,79$ мВ. Окисно-відновний потенціал сечі знижувався до $-39,9 \pm 1,28$ мВ ($p < 0,01$) за індукованого діурезу з від'ємним окисно-відновним потенціалом води з насиченням воднем $-297,9 \pm 5,27$ мВ (рис. 3.2).

За навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом без насичення воднем виявлено зростання величини сечовиділення, відносного діурезу, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації та екскреції білка з сечею, кліренсу безнатрієвої води за гальмування швидкості клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну, фільтраційної фракції іонів натрію, відносної реабсорбції води, проксимального транспорту іонів натрію, концентрації та екскреції креатиніну з сечею (табл. 3.1). Інші показники змін не зазнавали.



Рис. 3.1. Величина окисно-відновного потенціалу (мВ) води: 1 – звичайна водогінна вода, 2 – вода від’ємного окисно-відновного потенціалу з обробкою препаратом мікрогідрин, 3 – вода від’ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.
 p – вірогідність різниць порівняно до звичайної водогінної води (непараметричний тест Манна-Уїтні).



Рис. 3.2. Величина окисно-відновного потенціалу (мВ) сечі: 1 – звичайна водогінна вода, 2 – вода від’ємного окисно-відновного потенціалу з обробкою препаратом мікрогідрин, 3 – вода від’ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем.
 $p1$ – вірогідність різниць порівняно до звичайної водогінної води,
 $p2$ – вірогідність різниць порівняно до препарату мікрогідрин (непараметричний тест Манна-Уїтні).

Таблиця 3.1

Вплив індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу на функціональний стан нирок у інтактних щурів за використання мікрогідрину ($x \pm Sx$)

Показники	Навантаження водогінною водою - контроль (n=10)	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину (n=10)
Відносний діурез, %	94,22±0,521	97,98±0,147 p < 0,01
Діурез, мл/2 год · 100 г	4,71±0,026	4,89±0,007 p < 0,01
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/ хв · 100 г	167,7±1,60	126,9±3,70 p < 0,01
Відносна реабсорбція води, R _{H₂O} %	76,57±0,270	68,21±0,900 p < 0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, T ^p Na ⁺ мкмоль/ хв · 100 г	17,55±0,190	11,89±0,550 p < 0,01
Дистальне постачання іонів натрію, LDNa ⁺ мкмоль/ хв · 100 г	5,37±0,046	5,48±0,091
Дистальний транспорт іонів натрію, T ^d Na ⁺ мкмоль/ хв · 100 г	5,35±0,050	5,47±0,090
Інтенсивність реабсорбції іонів натрію в дистальному каналці, T ^d Na ⁺ %	99,978±0,0010	99,977±0,010
Реабсорбція іонів натрію в нефроні в цілому, %	99,960±0,0000	99,940±0,0000 p < 0,01
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	0,0087±0,00040	0,0092±0,00040
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год · 100 г	4,70±0,030	4,89±0,010 p < 0,01
Кліренс безнатрієвої води, мл/100 мл клубочкового фільтрату	2,81±0,030	3,88±0,110 p < 0,01

p - вірогідність різниць порівняно з навантаженням водогінною водою;
n - число спостережень.

Продовження таблиці 3.1

Показники	Навантаження водогінною водою - контроль (n=10)	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину (n=10)
Кліренс креатиніну, мл/2 год · 100 г	20,12±0,190	15,52±0,440 p < 0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	136,7±1,10	136,8±1,10
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	38,81±0,490	45,50±0,780 p < 0,01
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,91±0,070	8,90±0,070
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв · 100 г	0,350±0,0030	0,357±1,0060
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,252±0,0100	0,258±0,0110
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	22,91±0,180	17,38±0,590 p < 0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	0,0099±0,00040	0,0103±0,00040
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,021±0,0005	0,032±0,0016 p < 0,01
Екскреція білка, мг/2 год · 100 г	0,099±0,0030	0,157±0,0080 p < 0,01
Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л	165,8±2,60	143,7±2,70 p < 0,05
Екскреція креатиніну, ммоль/2 год · 100 г	0,047±0,0010	0,041±0,0010 p < 0,05

p - вірогідність різниць порівняно з навантаженням водогінною водою;

n - число спостережень.

За навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом з насиченням воднем виявлено зростання відносної реабсорбції води, фільтраційної фракції іонів натрію та його проксимального транспорту за зниження концентрації, екскреції білка з сечею та кліренса безнатрієвої води.

Діурез, відносний діурез, швидкість клубочкової фільтрації, дистальне постачання іонів натрію та його транспорт, інтенсивність реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону, реабсорбція іонів натрію в нефроні в цілому, кліренс іонів натрію, кліренс креатиніну, концентрації іонів натрію та креатиніну в плазмі крові, концентрація іонів калію в сечі та його екскреція, екскреція іонів натрію, концентрація креатиніну в сечі та його екскреція змін не зазнавали (табл. 3.2).

За навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом з насиченням воднем порівняно до навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом без насичення воднем за використання мікрогідрину виявлено зростання швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, фільтраційної фракції іонів натрію та його проксимального транспорту за зниження кліренсу безнатрієвої води розрахованого на 100 мл клубочкового фільтрату, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації та екскреції білка з сечею та концентрації креатиніну в плазмі крові.

Діурез, відносний діурез, дистальне постачання іонів натрію та його транспорт, інтенсивність реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону, реабсорбція іонів натрію в нефроні в цілому, кліренс іонів натрію, кліренс безнатрієвої води, концентрація іонів натрію в плазмі крові, концентрація іонів калію в сечі та його екскреція, концентрація іонів натрію в сечі та екскреція іонів натрію, екскреція креатиніну з сечею змін не зазнавали (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу на функціональний стан нирок у інтактних щурів за додаткового насичення воднем ($x \pm Sx$)

Показники	Навантаження водою - контроль (n=10)	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за додаткового насичення воднем (n=10)
Відносний діурез, %	94,22±0,521	93,83±1,465
Діурез, мл/2 год · 100 г	4,71±0,026	4,69±0,073
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/ хв · 100 г	167,7±1,60	174,9±4,60
Відносна реабсорбція води, R_{H_2O} %	76,57±0,270	77,58±0,310 p < 0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, T^pNa^+ мкмоль/ хв · 100 г	17,55±0,190	18,74±0,560 p < 0,05
Дистальне постачання іонів натрію, $LDNa^+$ мкмоль/ хв · 100 г	5,37±0,046	5,39±0,093
Дистальний транспорт іонів натрію, T^dNa^+ мкмоль/ хв · 100 г	5,35±0,050	5,39±0,090
Інтенсивність реабсорбції іонів натрію в дистальному каналці, T^dNa^+ %	99,978±0,0010	99,978±0,010
Реабсорбція іонів натрію в нефроні в цілому, %	99,960±0,0000	99,960±0,0000
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	0,0087±0,00040	0,0086±0,00040
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год · 100 г	4,70±0,030	4,68±0,070
Кліренс безнатрієвої води, мл/100 мл клубочкового фільтрату	2,81±0,030	2,69±0,040 p < 0,01

p - вірогідність різниць порівняно з навантаженням водою;
n - число спостережень.

Продовження таблиці 3.2

Показники	Навантаження водогінною водою - контроль (n=10)	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за додаткового насичення воднем (n=10)
Кліренс креатиніну, мл/2 год · 100 г	20,12±0,190	20,99±0,550
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	136,7±1,10	138,0±0,90
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	38,81±0,490	37,90±0,550
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,91±0,070	8,91±0,070
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв · 100 г	0,350±0,0030	0,252±0,0100
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,252±0,0100	0,258±0,0110
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	22,91±0,180	24,14±0,650 p < 0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	0,0099±0,00040	0,0099±0,00040
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,021±0,0005	0,012±0,0010 p < 0,01
Екскреція білка, мг/2 год · 100 г	0,099±0,0030	0,055±0,0040 p < 0,01
Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л	165,8±2,60	169,3±3,10
Екскреція креатиніну, ммоль/2 год · 100 г	0,047±0,0010	0,048±0,0010

p - вірогідність різниць порівняно з навантаженням водогінною водою;
n - число спостережень.

Таблиця 3.3

Вплив індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину порівняно до індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за додаткового насичення воднем на функціональний стан нирок ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину (n=10)	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за додаткового насичення воднем (n=10)
Відносний діурез, %	97,98±0,147	93,83±1,465
Діурез, мл/2 год · 100 г	4,89±0,007	4,69±0,073
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/ хв · 100 г	126,9±3,70	174,9±4,60 p < 0,01
Відносна реабсорбція води, RH ₂ O %	68,21±0,900	77,58±0,310 p < 0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, T ^p Na ⁺ мкмоль/ хв · 100 г	11,89±0,550	18,74±0,560 p < 0,01
Дистальне постачання іонів натрію, LDNa ⁺ мкмоль/ хв · 100 г	5,48±0,091	5,39±0,093
Дистальний транспорт іонів натрію, T ^d Na ⁺ мкмоль/ хв · 100 г	5,47±0,090	5,39±0,090
Інтенсивність реабсорбції іонів натрію в дистальному каналці, T ^d Na ⁺ %	99,977±0,010	99,978±0,010
Реабсорбція іонів натрію в нефроні в цілому, %	99,940±0,0000	99,960±0,0000
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	0,0092±0,00040	0,0086±0,00040
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год · 100 г	4,89±0,010	4,68±0,070
Кліренс безнатрієвої води, мл/100 мл клубочкового фільтрату	3,88±0,110	2,69±0,040 p < 0,01

p - вірогідність різниць порівняно з навантаженням водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину;

n - число спостережень.

Продовження таблиці 3.3

Показники	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину (n=10)	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за додаткового насичення воднем (n=10)
Кліренс креатиніну, мл/2 год · 100 г	15,52±0,440	20,99±0,550 p < 0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	136,8±1,10	138,0±0,90
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	45,50±0,780	37,90±0,550 p < 0,01
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,90±0,070	8,91±0,070
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв · 100 г	0,357±1,0060	0,252±0,0100
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,258±0,0110	0,258±0,0110
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	17,38±0,590	24,14±0,650 p < 0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	0,0103±0,00040	0,0099±0,00040
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,032±0,0016	0,012±0,0010 p < 0,01
Екскреція білка, мг/2 год · 100 г	0,157±0,0080	0,055±0,0040 p < 0,01
Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л	143,7±2,70	169,3±3,10 p < 0,01
Екскреція креатиніну, ммоль/2 год · 100 г	0,041±0,0010	0,048±0,0010

p - вірогідність різниць порівняно з навантаженням водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину;

n - число спостережень.

Кореляційний аналіз виявив цілу низку кореляційних залежностей між показниками функції нирок та окисно-відновними потенціалами води і сечі за умов індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем на функціональний стан нирок (табл. 3.4).

Так, діурез позитивно корелював із швидкістю клубочкової фільтрації, був зв'язаний позитивним кореляційним зв'язком з відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію. Швидкість клубочкової фільтрації позитивно вірогідно корелювала з відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію. Відносна реабсорбція води була зв'язана позитивною кореляційною залежністю з проксимальним транспортом іонів натрію. Водночас проксимальний транспорт іонів натрію негативно корелював з окисно-відновним потенціалом води з насиченням воднем, якою проводили водне навантаження. Проксимальний транспорт іонів натрію позитивно корелював з окисно-відновним потенціалом сечі. Концентрація білка в сечі була зв'язана позитивною кореляційною залежністю з його екскрецією. Окисно-відновний потенціалом води з насиченням воднем негативно корелював зі швидкістю клубочкової фільтрації, а окисно-відновний потенціал сечі був зв'язаний зі швидкістю клубочкової фільтрації позитивною кореляційною залежністю. Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем негативно корелював з величиною діурезу, а окисно-відновний потенціал сечі був зв'язаний з діурезом позитивною кореляційною залежністю. Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем негативно корелював з відносною реабсорбцією води, а окисно-відновний потенціал сечі був зв'язаний з відносною реабсорбцією води позитивною кореляційною залежністю. Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем негативно корелював з окисно-відновним потенціалом сечі.

Таблиця 3.4

Пари кореляційних зв'язків між показниками функції нирок за умов індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем на функціональний стан нирок ($x \pm Sx$)

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Діурез	Швидкість клубочкової фільтрації	0,917	< 0,001
Діурез	Відносна реабсорбція води	0,637	< 0,05
Діурез	Проксимальний транспорт іонів натрію	0,887	< 0,001
Швидкість клубочкової фільтрації	Відносна реабсорбція води	0,889	< 0,001
Швидкість клубочкової фільтрації	Проксимальний транспорт іонів натрію	0,977	< 0,001
Відносна реабсорбція води	Проксимальний транспорт іонів натрію	0,884	< 0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію	Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем	- 0,908	< 0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію	Окисно-відновний потенціал сечі	0,864	< 0,01
Концентрація білка в сечі	Екскреція білка	0,975	< 0,001
Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем	Швидкість клубочкової фільтрації	-0,888	< 0,001
Окисно-відновний потенціал сечі	Швидкість клубочкової фільтрації	0,890	< 0,001
Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем	Діурез	-0,828	< 0,01
Окисно-відновний потенціал сечі	Діурез	0,747	< 0,02

Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем	Відносна реабсорбція води	- 0,751	< 0,02
Окисно-відновний потенціал сечі	Відносна реабсорбція води	0,863	< 0,01
Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем	Окисно-відновний потенціал сечі	-0,902	< 0,001

Приймаючи на увагу факт, що сили кореляційного зв'язку за величиною коефіцієнта кореляції можуть бути слабкими (від 0,01-0,29), середньої сили (від 0,30 до 0,69) та сильними (від 0,70 до 0,99), за результатами нашого дослідження із 16 виявлених кореляційних залежностей: 15 були сильними і 1 кореляційний зв'язок був середньої сили.

На рис. 3.3 наведено графіки регресійного аналізу між діурезом, швидкістю клубочкової фільтрації, відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування.

На рис. 3.3.а вісь абсцис відображає швидкість клубочкової фільтрації в мкл/хв • 100 г, вісь ординат – діурез у мл/2 год • 100 г. Рис. 3.3.б демонструє на вісі абсцис – відносну реабсорбцію води у %, вісь ординат – діурез у мл/2 год • 100 г. Рис. 3.3.в показує на вісі абсцис – проксимальний транспорт іонів натрію в мкмоль/хв • 100 г, вісь ординат – діурез в мл/2 год • 100 г. Рис. 3.3. г демонструє на вісі абсцис відносну реабсорбцію води в %, вісь ординат – швидкість клубочкової фільтрації у мкл/хв • 100 г. Також на малюнках наведено значення коефіцієнтів кореляційного зв'язку, число спостережень та достовірність кореляційного зв'язку.

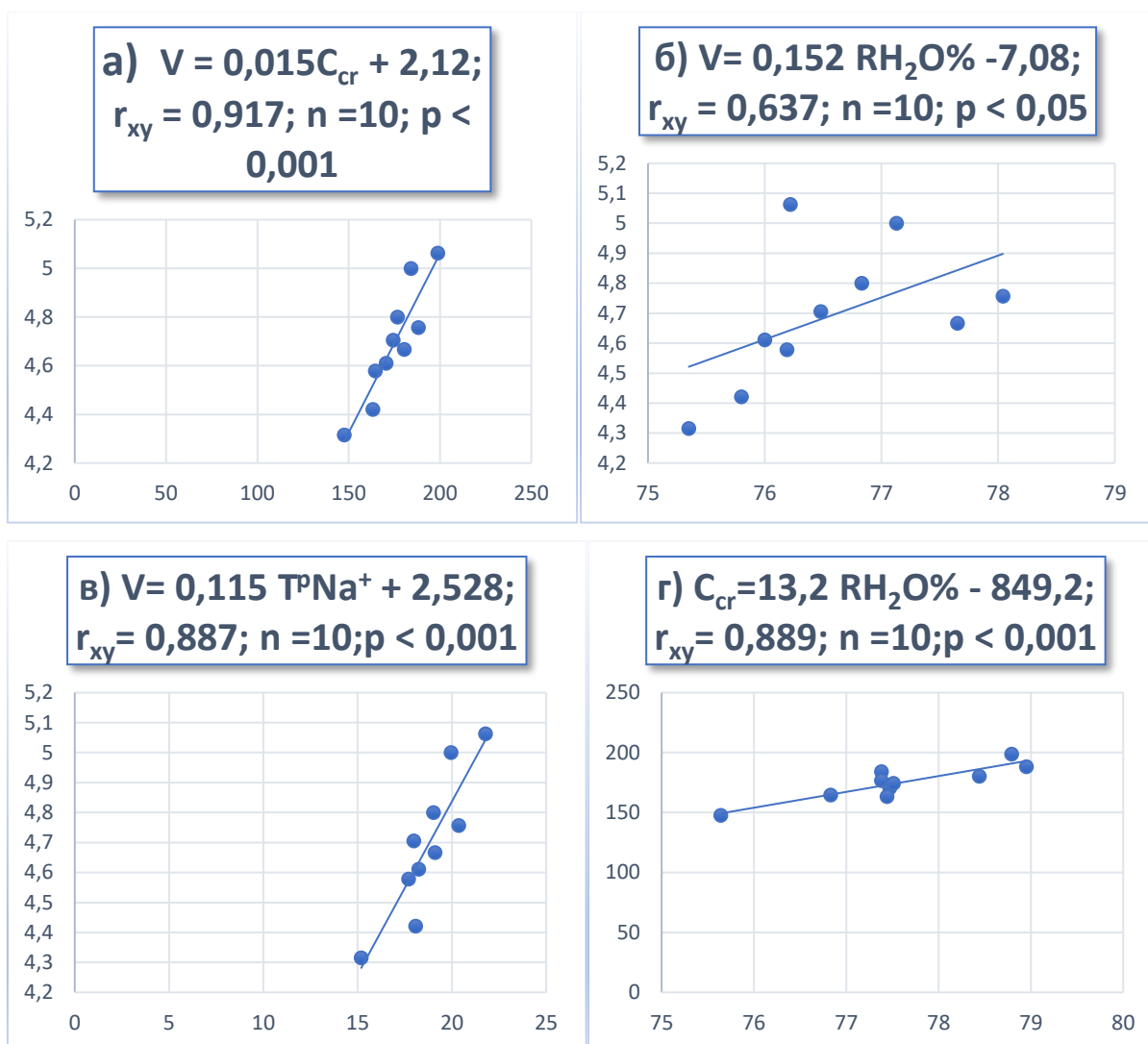


Рис. 3.3 Графіки регресійного аналізу між діурезом (V), швидкістю клубочкової фільтрації (C_{cr}), відносною реабсорбцією води ($RH_2O\%$) та проксимальним транспортом іонів натрію (T^pNa^+) за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування. а) вісь абсцис – швидкість клубочкової фільтрації (мкл/хв \cdot 100 г), вісь ординат – діурез (мл/2 год \cdot 100 г); б) вісь абсцис – відносна реабсорбція води (%), вісь ординат – діурез (мл/2 год \cdot 100 г); в) вісь абсцис – проксимальний транспорт іонів натрію (мкмоль/хв \cdot 100 г), вісь ординат – діурез (мл/2 год \cdot 100 г); г) вісь абсцис — відносна реабсорбція води (%), вісь ординат – швидкість клубочкової фільтрації (мкл/хв \cdot 100 г); r_{xy} - коефіцієнт кореляційного зв'язку, n – число спостережень, p – достовірність кореляційного зв'язку.

На рис. 3.4 наведено графіки регресійного аналізу між швидкістю клубочкової фільтрації, відносною реабсорбцією води, проксимальним транспортом іонів натрію, окисно-відновним потенціалом води та сечі за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування. Так рис.3.4.а на вісі абсцис демонструє проксимальний транспорт іонів натрію в мкмоль/хв • 100 г, на вісі ординат – швидкість клубочкової фільтрації в мкл/хв • 100 г. Рис. 3.4. б представляє на вісі абсцис проксимальний транспорт іонів натрію в мкмоль/хв • 100 г, на вісі ординат – відносну реабсорбцію води в %. Рис. 3.4.в демонструє на вісі абсцис окисно-відновний потенціал води в мВ, на вісі ординат – проксимальний транспорт іонів натрію в мкмоль/хв • 100 г. Рис. 3.4.г представляє на вісі абсцис окисно-відновний потенціал сечі в мВ, на вісі ординат – проксимальний транспорт іонів натрію в мкмоль/хв•100 г.

На рис. 3.5 представлені графіки регресійного аналізу між швидкістю клубочкової фільтрації, концентрацією та екскрецією білка з сечею, діурезом, окисно-відновним потенціалом води та сечі за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування. Так рис. 3.5.а демонструє на вісі абсцис екскрецію білка в мг/2 год • 100 г, на вісі ординат – концентрацію білка в сечі в г/л. Рис. 3.5.б представляє на вісі абсцис швидкість клубочкової фільтрації в мкл/хв • 100 г, на вісі ординат – окисно-відновний потенціал води в мВ. Рис. 3.5.в демонструє на вісі абсцис швидкість клубочкової фільтрації в мкл/хв • 100 г, на вісі ординат – окисно-відновний потенціал сечі в мВ. Рис. 3.5.г представляє на вісі абсцис діурез в мл/2 год • 100 г, на вісі ординат – окисно-відновний потенціал води в мВ. На малюнках 3.4 і 3.5 наведені значення: r_{xy} - коефіцієнта кореляційного зв'язку, n – числа спостережень, p – достовірності кореляційного зв'язку.

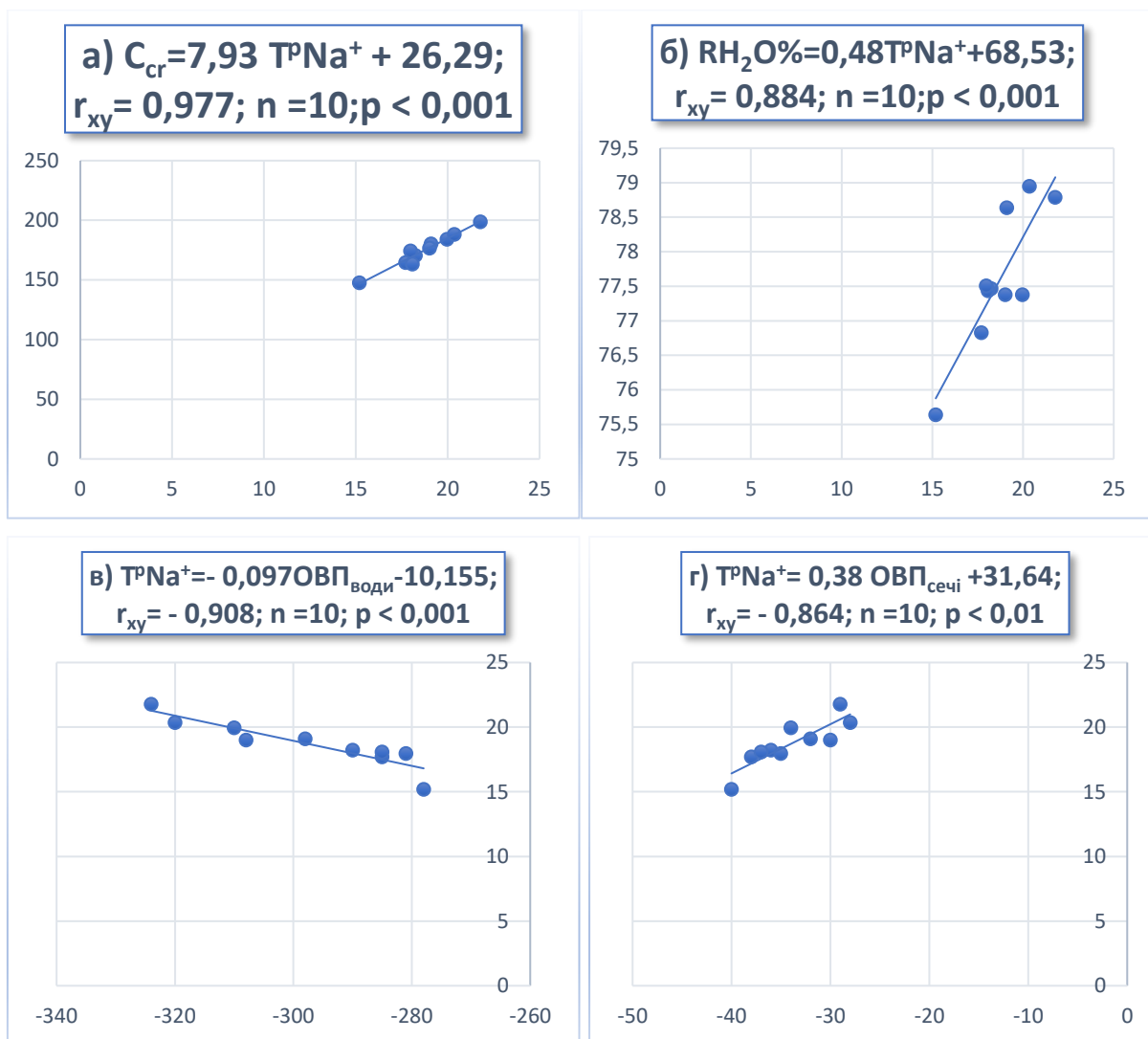


Рис. 3.4 Графіки регресійного аналізу між швидкістю клубочкової фільтрації (C_{cr}), відносною реабсорбцією води ($RH_2O\%$), проксимальним транспортом іонів натрію ($T^P Na^+$), окисно-відновним потенціалом води та сечі ($OBP_{води}$, $OBP_{сечі}$) за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування. а) вісь абсцис – проксимальний транспорт іонів натрію (мкмоль/хв \cdot 100 г), вісь ординат – швидкість клубочкової фільтрації (мкл/хв \cdot 100 г); б) вісь абсцис – проксимальний транспорт іонів натрію (мкмоль/хв \cdot 100 г), вісь ординат – відносна реабсорбція води (%); в) вісь абсцис – окисно-відновний потенціал води (мВ), вісь ординат – проксимальний транспорт іонів натрію (мкмоль/хв \cdot 100 г); г) вісь абсцис – окисно-відновний потенціал сечі (мВ), вісь ординат – проксимальний транспорт іонів натрію (мкмоль/хв \cdot 100 г); r_{xy} - коефіцієнт кореляційного зв'язку, n – число спостережень, p – достовірність кореляційного зв'язку.

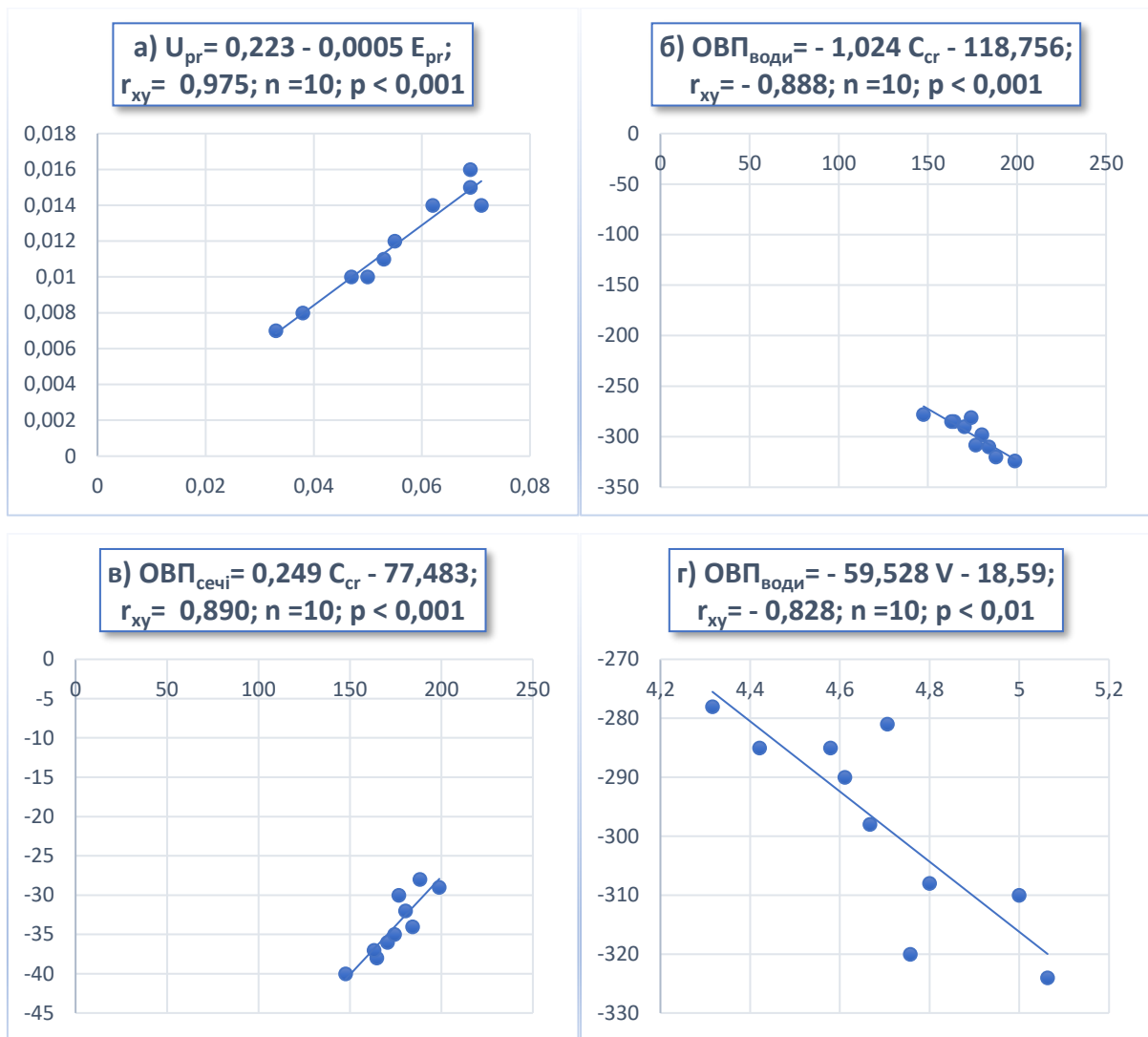


Рис. 3.5 Графіки регресійного аналізу між швидкістю клубочкової фільтрації (C_{cr}), концентрацією та екскрецією білка з сечею (U_{pr} і P_{pr}), діурезом (V), окисно-відновним потенціалом води та сечі ($ОВП_{води}$, $ОВП_{сечі}$) за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування. а) вісь абсцис – екскреція білка ($мг/2 год \cdot 100 г$), вісь ординат – концентрація білка в сечі ($г/л$); б) вісь абсцис – швидкість клубочкової фільтрації ($мкл/хв \cdot 100 г$), вісь ординат – окисно-відновний потенціал води ($мВ$); в) вісь абсцис – швидкість клубочкової фільтрації ($мкл/хв \cdot 100 г$), вісь ординат – окисно-відновний потенціал сечі ($мВ$); г) вісь абсцис – діурез ($мл/2 год \cdot 100 г$), вісь ординат – окисно-відновний потенціал води ($мВ$); r_{xy} - коефіцієнт кореляційного зв'язку, n – число спостережень, p – достовірність кореляційного зв'язку.

На рис. 3.6 наведено графіки регресійного аналізу між відносною реабсорбцією води, діурезом, окисно-відновним потенціалом води та сечі за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування. Так рис. 3.6.а демонструє на вісі абсцис діурез в мл/2 год • 100 г, на вісі ординат – окисно-відновний потенціал сечі в мВ. Рис. 3.6.б представляє на вісі абсцис відносну реабсорбцію води у %, на вісі ординат – окисно-відновний потенціал сечі в мВ. Рис. 3.6.в демонструє на вісі абсцис відносну реабсорбцію води в %, на вісі ординат – окисно-відновний потенціал води в мВ. Рис. 3.6.г представляє на вісі абсцис окисно-відновний потенціал сечі в мВ, на вісі ординат – окисно-відновний потенціал води в мВ. На рис. 3.6 наведені також значення: r_{xy} - коефіцієнта кореляційного зв'язку, n – число спостережень та p – достовірність кореляційного зв'язку.

На рис. 3.7 наведений багатofакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), відносною реабсорбцією води - Y (%) та проксимальним транспортом іонів натрію - Z (мл/хв • 100 г при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

Рис. 3.8. демонструє багатofакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), діурезом - Y (мл/2 год • 100 г) та швидкістю клубочкової фільтрації - Z (мкл/хв • 100 г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

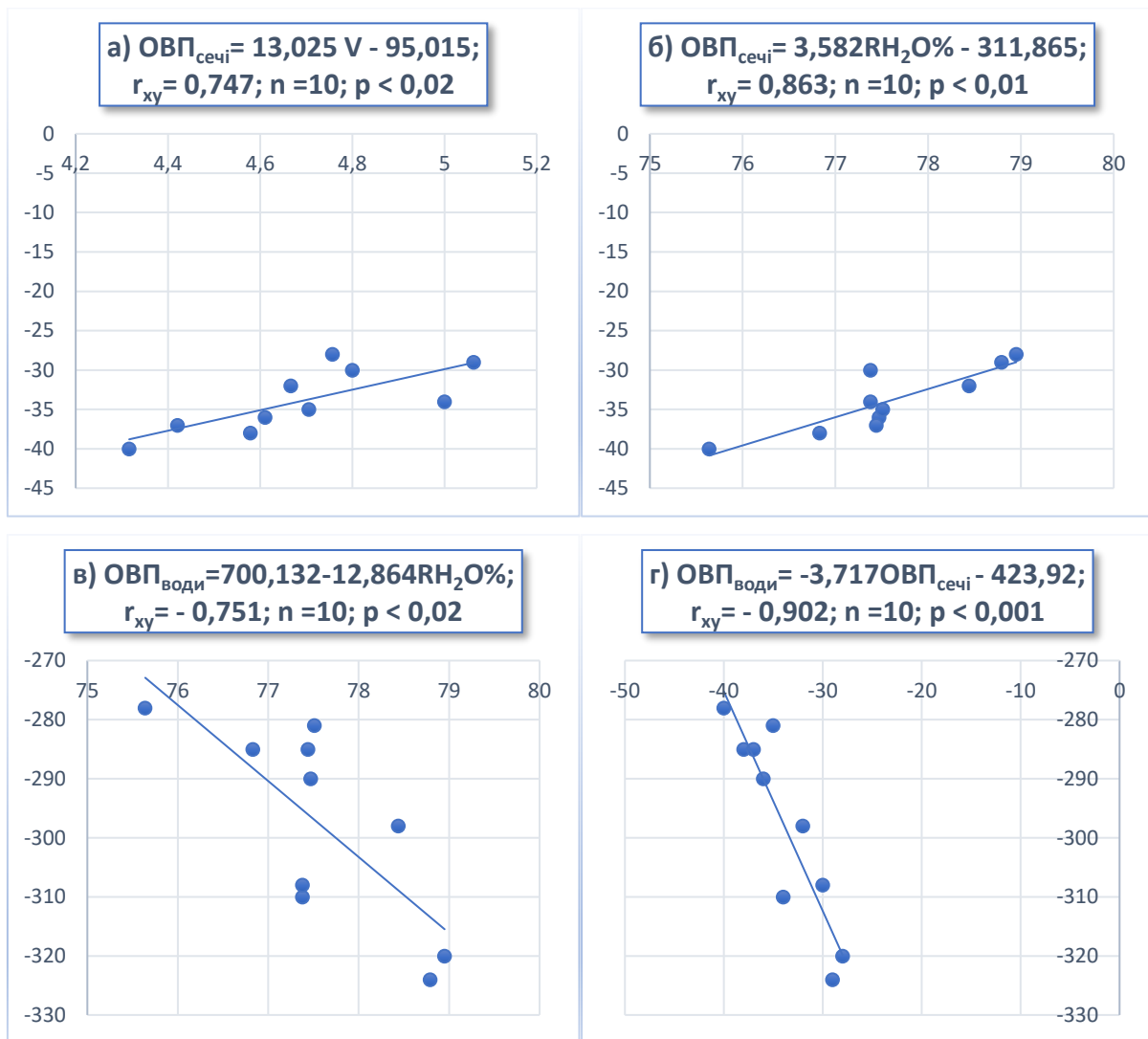


Рис. 3.6 Графіки регресійного аналізу між відотною реабсорбцією води ($RH_2O\%$), діурезом (V), окисно-відновним потенціалом води та сечі ($ОВП_{води}$, $ОВП_{сечі}$) за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування. а) вісь абсцис – діурез (мл/2 год • 100 г), вісь ординат – окисно-відновний потенціал сечі (мВ); б) вісь абсцис – відносна реабсорбція води (%), вісь ординат – окисно-відновний потенціал сечі (мВ); в) вісь абсцис – відносна реабсорбція води (%), вісь ординат – окисно-відновний потенціал води (мВ); г) вісь абсцис – окисно-відновний потенціал сечі (мВ), вісь ординат – окисно-відновний потенціал води (мВ); r_{xy} - коефіцієнт кореляційного зв'язку, n – число спостережень, p – достовірність кореляційного зв'язку.

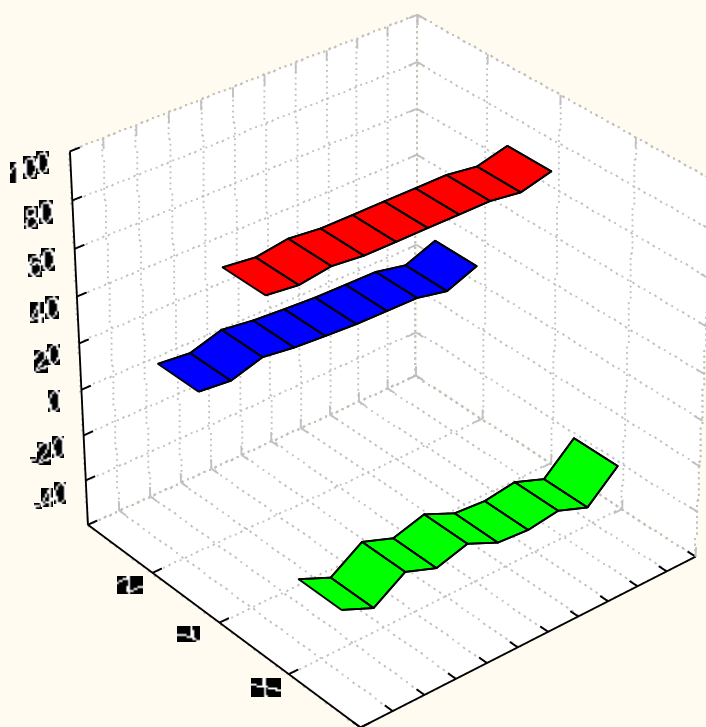
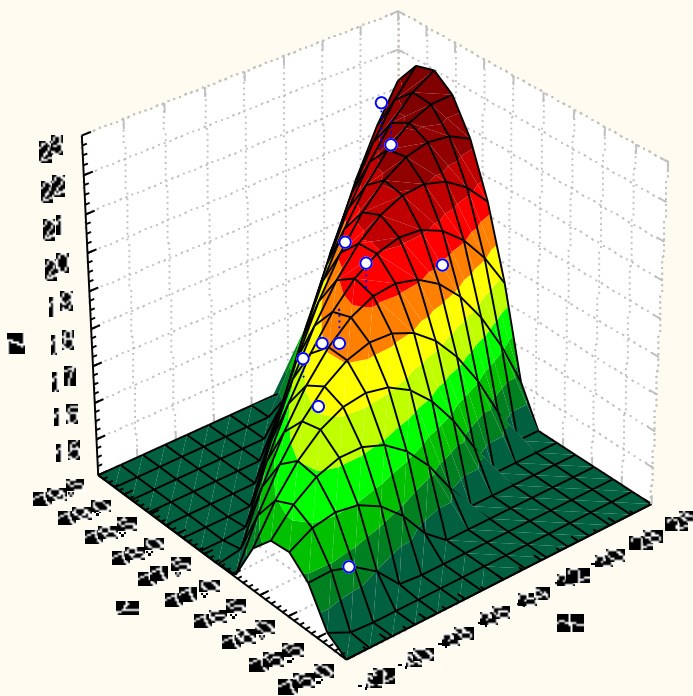
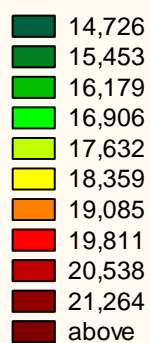


Рис. 3.7. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), відносною реабсорбцією води - Y (%) та проксимальним транспортом іонів натрію - Z (мл/хв $\cdot 100$ г при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

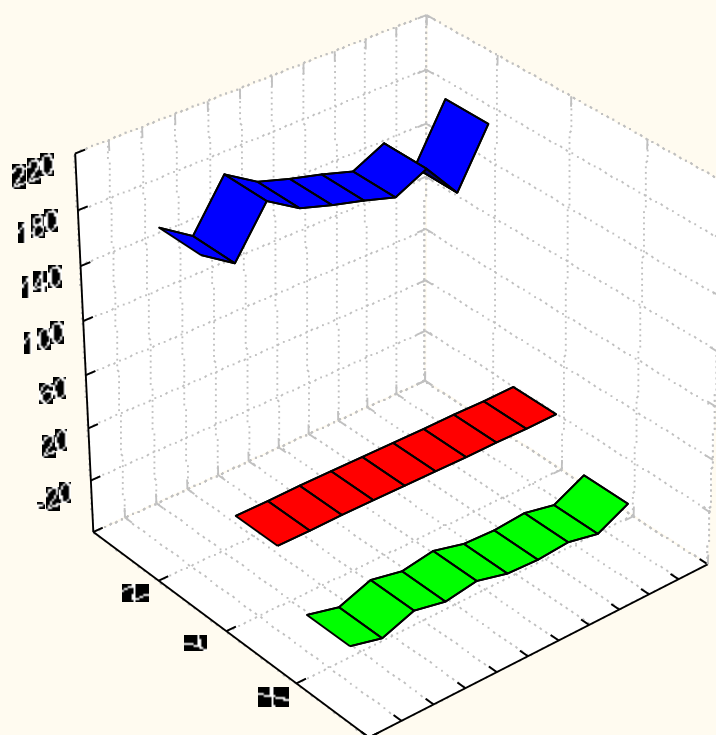
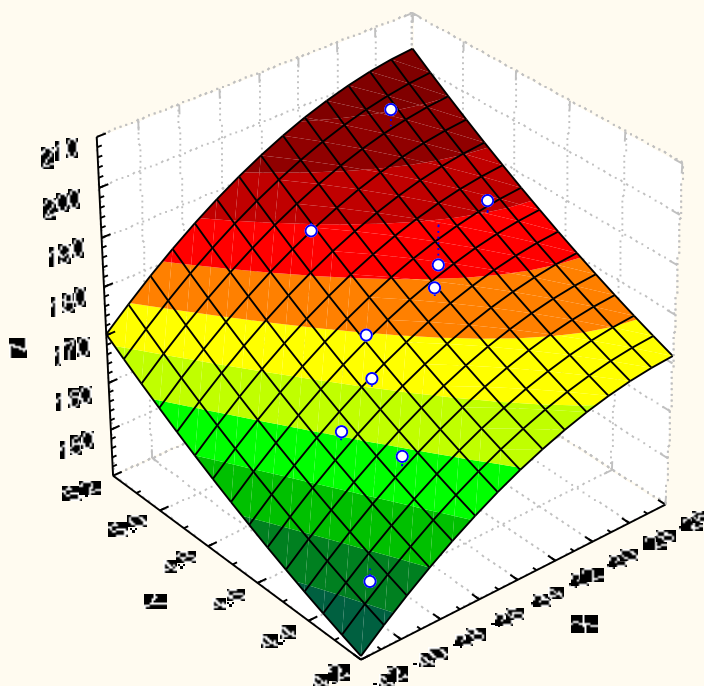
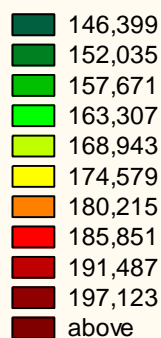


Рис. 3.8. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), діурезом - Y (мл/2 год $\cdot 100$ г) та швидкістю клубочкової фільтрації - Z (мкл/хв $\cdot 100$ г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

Рис. 3.9 демонструє багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, проксимальним транспортом іонів натрію та швидкістю клубочкової фільтрації при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем за гіпонатрієвого раціону харчування. На рис. 3.10 представлений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, діурезом та проксимальним транспортом іонів натрію при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем за умов дослідження. Рис. 3.11 представляє багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, відносною реабсорбцією води та швидкістю клубочкової фільтрації за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем за гіпонатрієвого раціону харчування. На рис. 3.12 наведений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, відносною реабсорбцією води та діурезом за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем. На рис. 3.13 представлений багатофакторний регресійний аналіз між швидкістю клубочкової фільтрації, відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем. Рис. 3.14. демонструє багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між діурезом, відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем. На рис. 3.15 наведений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між діурезом, швидкістю клубочкової фільтрації та проксимальним транспортом іонів натрію при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з

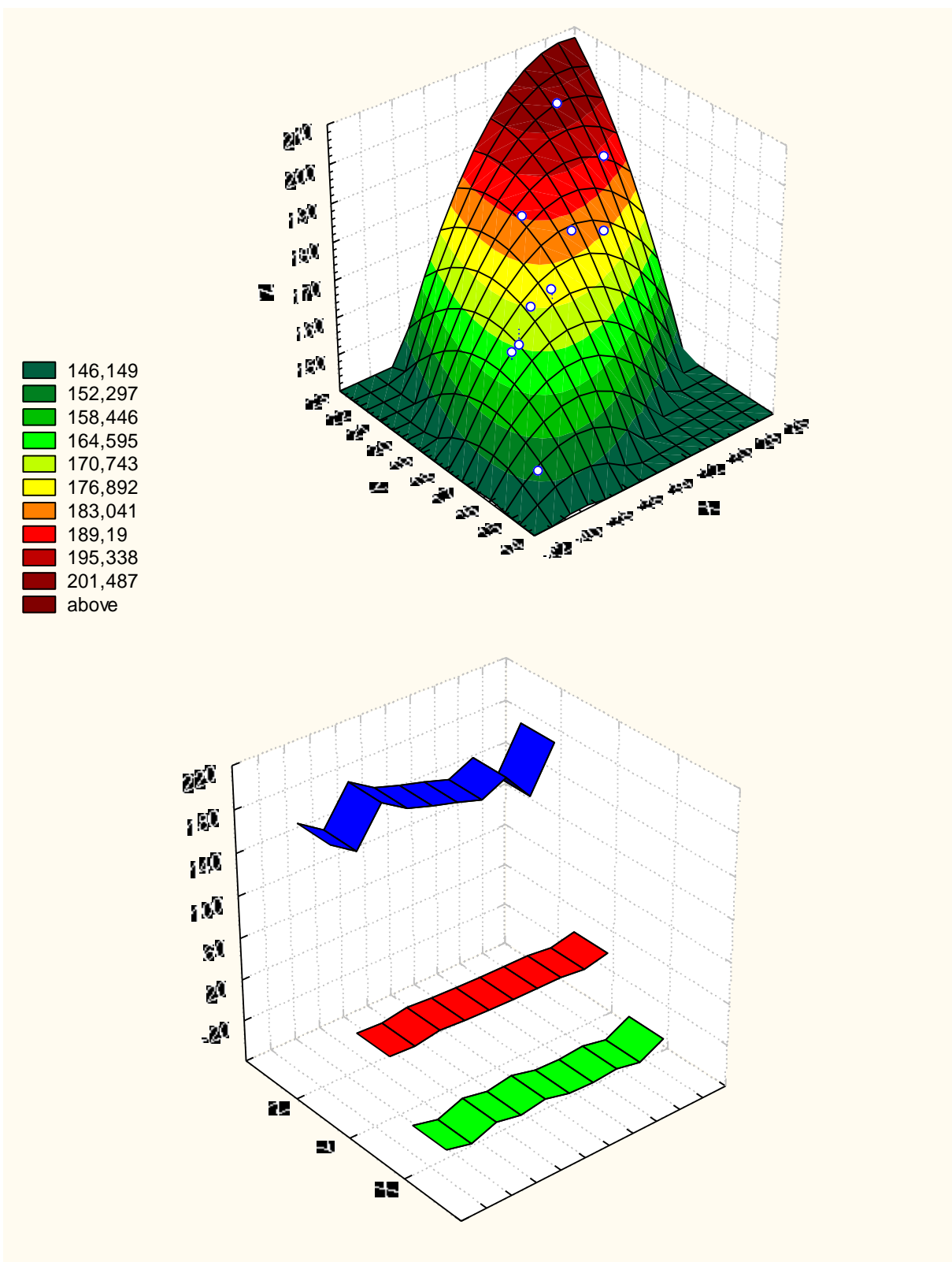


Рис. 3.9. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), проксимальним транспортом іонів натрію - Y (мкмоль/хв $\cdot 100$ г) та швидкістю клубочкової фільтрації - Z (мкл/хв $\cdot 100$ г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

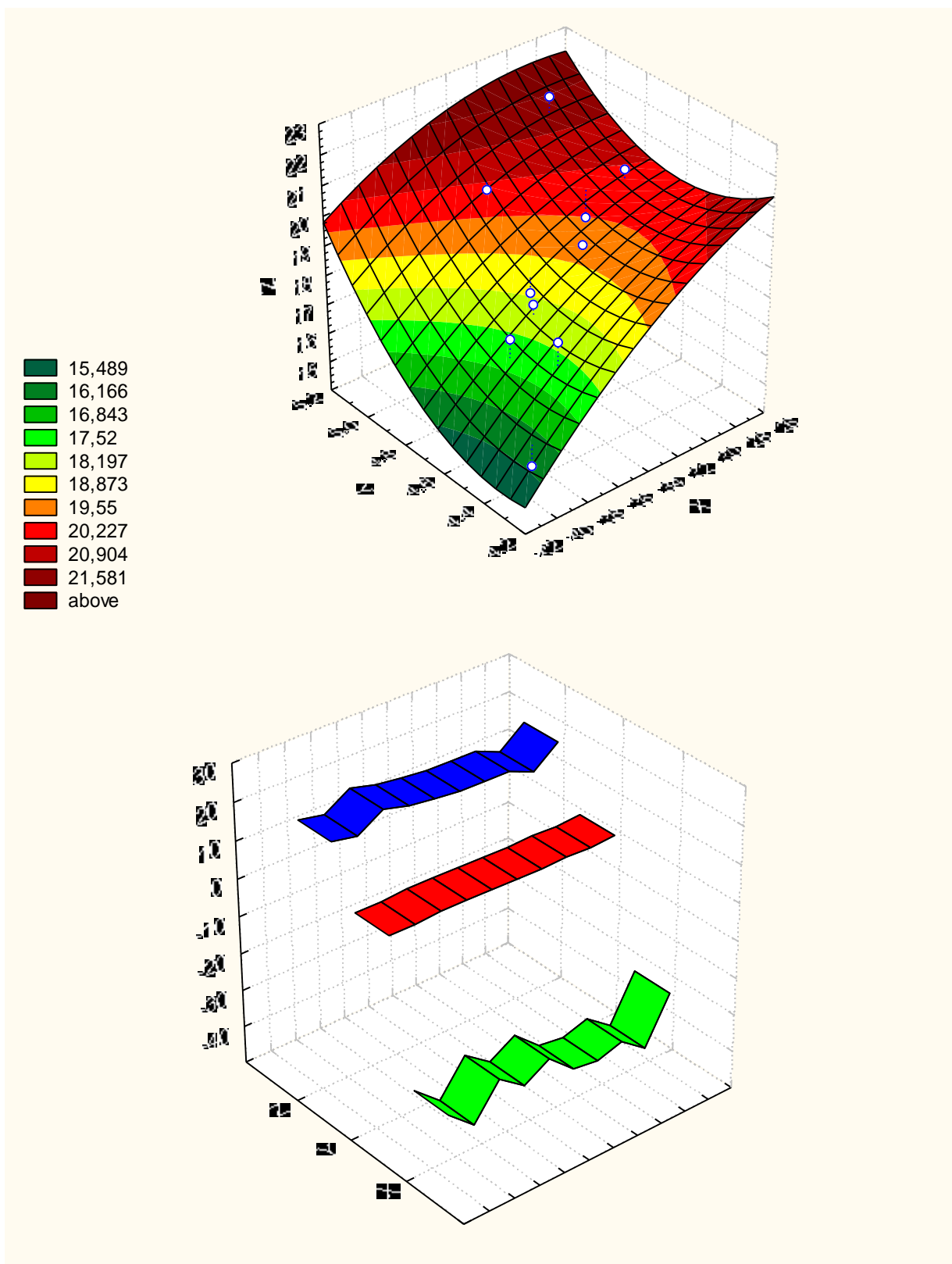


Рис. 3.10. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), діурезом - Y (мл/2 год $\cdot 100$ г) та проксимальним транспортом іонів натрію - Z (мкмоль/хв $\cdot 100$ г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

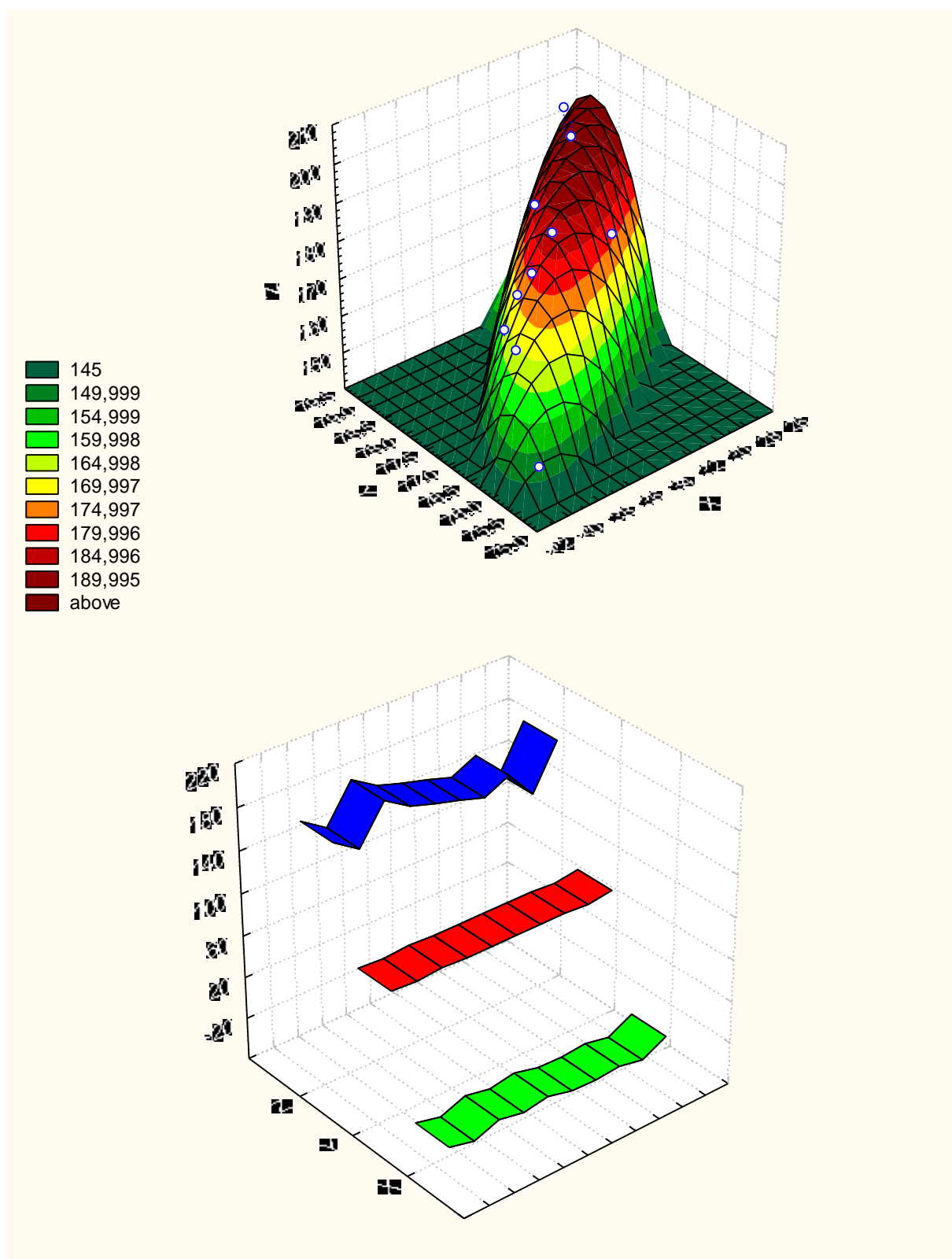


Рис. 3.11. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), відносною реабсорбцією води - Y (%) та швидкістю клубочкової фільтрації - Z (мкл/хв $\cdot 100$ г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

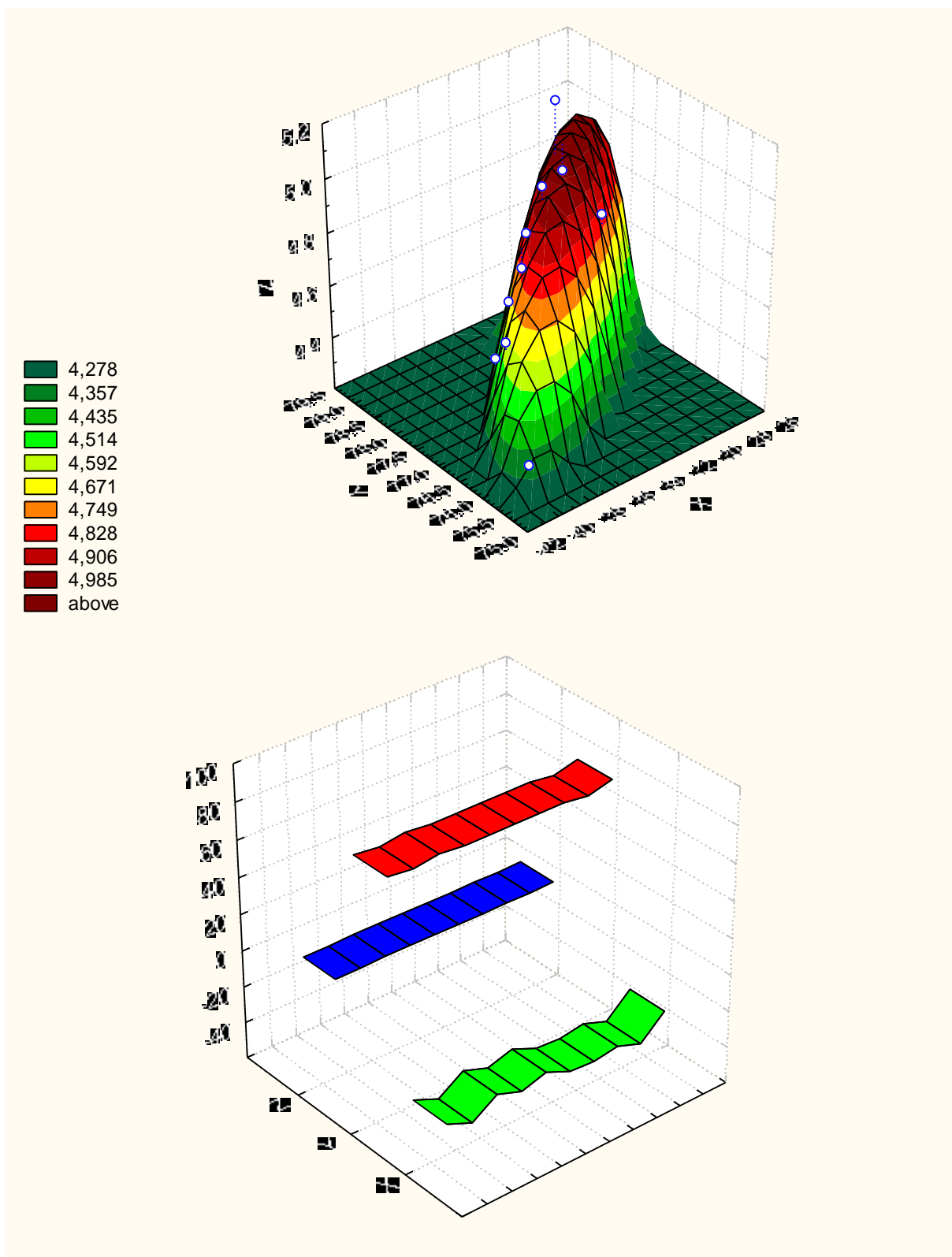


Рис. 3.12. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між окисно-відновним потенціалом сечі - X (мВ), відносною реабсорбцією води - Y (%) та діурезом - Z (мл/2 год \cdot 100 г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

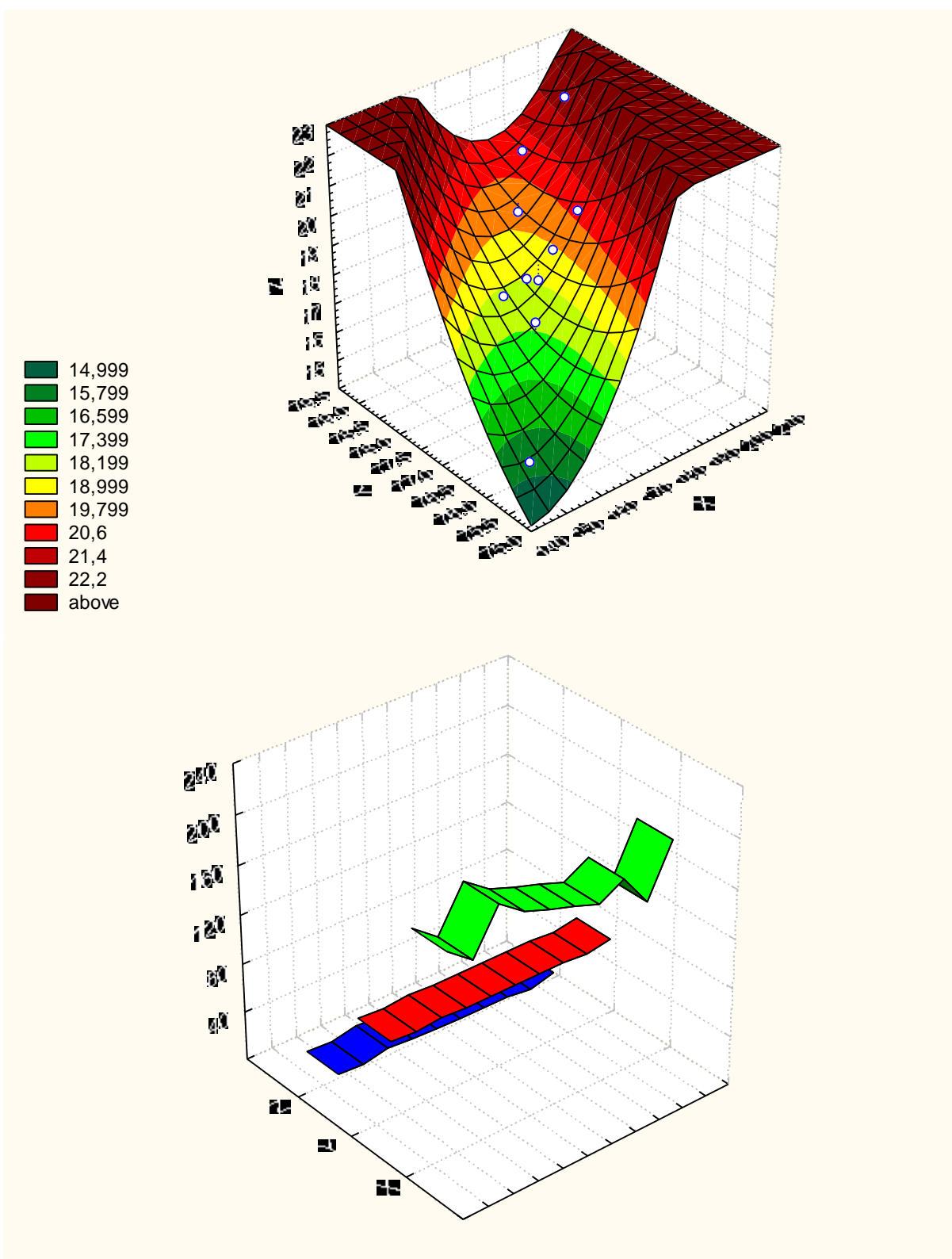


Рис. 3.13. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між швидкістю клубочкової фільтрації - X (мкл/хв $\cdot 100$ г), відносною реабсорбцією води - Y (%) та проксимальним транспортом іонів натрію - Z (мкмоль/хв $\cdot 100$ г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

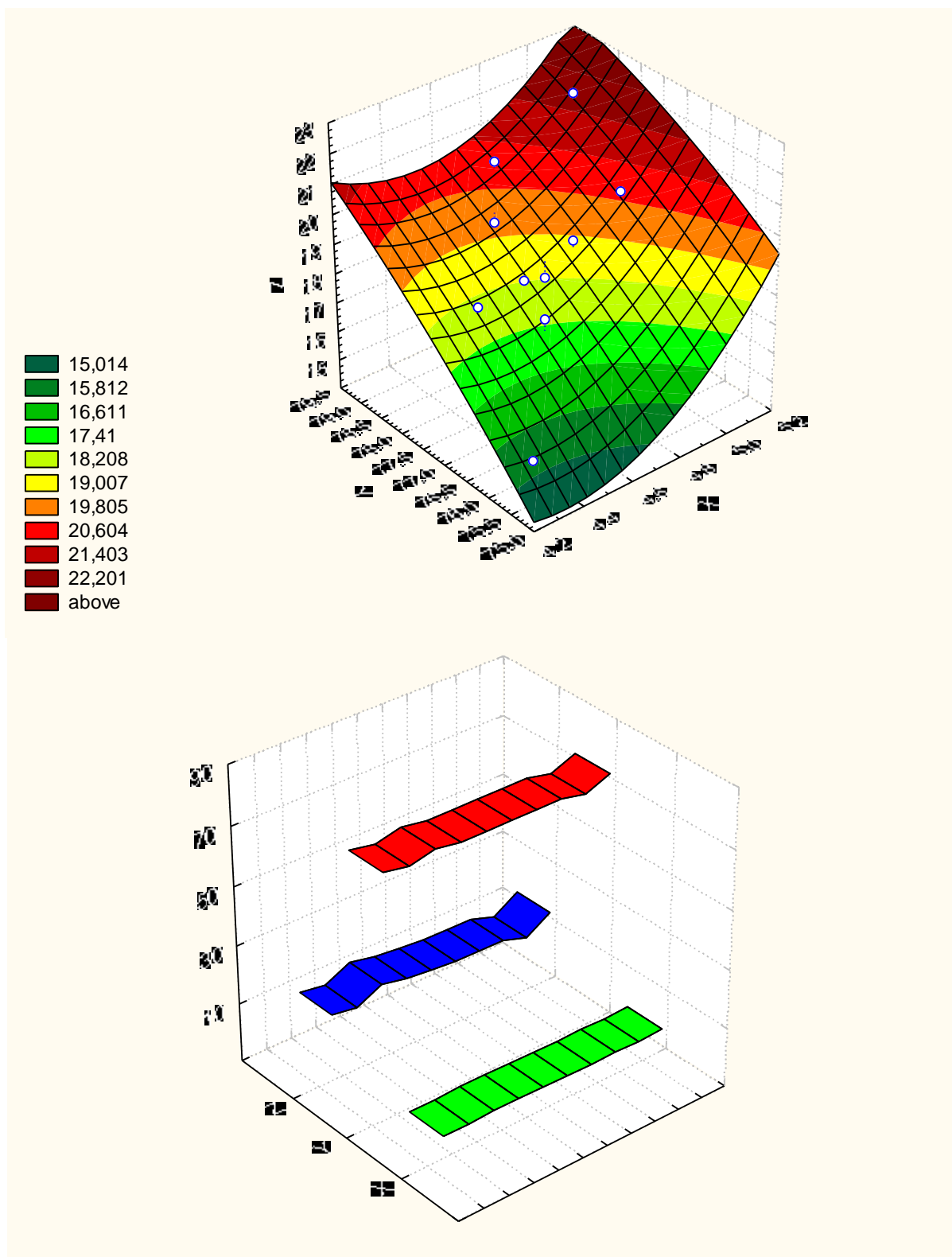


Рис. 3.14. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) діурезом - X (мл/2 год $\cdot 100$ г), відносною реабсорбцією води - Y (%) та проксимальним транспортом іонів натрію - Z (мкмоль/хв $\cdot 100$ г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

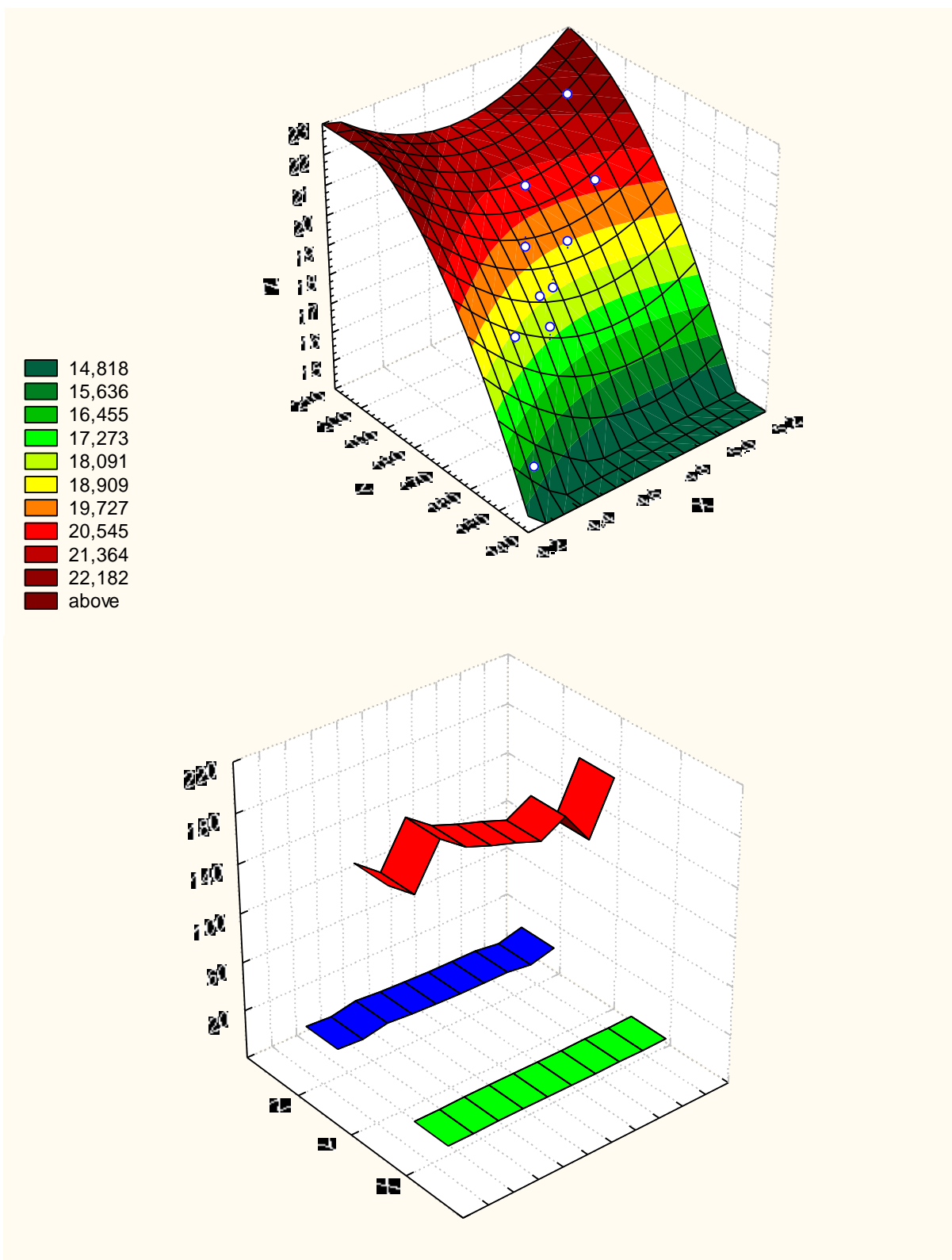


Рис. 3.15. Багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) діурезом - X (мл/2 год $\cdot 100$ г), швидкістю клубочкової фільтрації - Y (мкл/хв $\cdot 100$ г) та проксимальним транспортом іонів натрію - Z (мкмоль/хв $\cdot 100$ г) при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій.

Таким чином, навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем порівняно з індукованим діурезом від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем викликає відновлення швидкості клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції і проксимальної реабсорбції іонів натрію та зниження втрат білка з сечею із-за відсутності активації механізму базального тону судин кіркової речовини нирок, що пояснюється високою проникністю молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин. Використання кореляційного, регресійного та багатофакторного регресійного аналізів підтверджують встановлені зміни.

Результати даного розділу дисертації опубліковані в наступних наукових працях:

1. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Цитрін ВЯ. Дизрегуляційний механізм впливу води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функцію нирок. Буковинський медичний вісник. 2020;24 (4):93-8. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.108](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.108)
2. Роговий ЮЄ., Цитрін ВЯ. Вплив води від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на функцію нирок у щурів. Буковинський медичний вісник. 2022;26(1):23-8. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.3](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.3)
3. Цитрін В.Я. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функцію нирок у інтактних щурів. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 28-29 січня 2022 року). Львів: ГО "Львівська медична спільнота", 2022. С. 40-42.

РОЗДІЛ 4

ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ В КОРЕКЦІЇ
СИНДРОМУ NO-REFLOW НА ПОЛІУРИЧНІЙ СТАДІЇ СУЛЕМОВОЇ
НЕФРОПАТІЇ

Відомо, що молекулярний водень має селективні антиокиснювальні, протизапальні та антиапоптотичні властивості, гальмує прояви окисного стресу, пригнічує розвиток атеросклерозу, попереджає розлади когнітивних порушень, захищає від шкідливого впливу ішемії-реперфузії на головний мозок, гальмує прояви алергії. H_2 можна використовувати як ефективну антиоксидантну терапію; завдяки своїй здатності швидко дифундувати через мембрани, він може проникати в мітохондрії, ядро клітини, досягати і реагувати з найбільш небезпечними цитотоксичними активними формами кисню, такі як гідроксильний радикал і пероксинітрит, і тим самим захищати від окисних пошкоджень фосфоліпиди мембран, ДНК, проявів запалення, піроптозу та апоптозу. Крім того, відомо що в умовах гіпонатрієвого раціону харчування, патогенез сулемової нефропатії, як моделі гострого пошкодження нирок з дисфункцією проксимального відділу нефрону, характеризується розвитком наступних стадій нефропатії через 2, 24 та 72 години, що відповідає початку, періоду олігурії та поліуричній стадії гострої ниркової недостатності. З яких найбільший інтерес представляє стадія ранньої поліурії, для якої характерно розвиток реперфузійного синдрому no-reflow з невідновленням ниркового кіркового кровотоку після ішемії з лавиноподібною активацією перекисного окиснення ліпідів, істотного пошкодження проксимального каналця, розвитком синдрому втрати іонів натрію і суттєвого набряку всіх ділянок нирки.

Мета написання даного розділу дисертації – з'ясування можливості використання молекулярного водню у корекції синдрому no-reflow на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми у щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування.

На рис. 4.1 наведено значення окисно-відновного потенціалу (мВ) сечі за умов навантаження звичайною водогінною водою з окисно-відновним потенціалом 90,4 мВ в інтактних щурів, звичайною водогінною водою з окисно-відновний потенціал 90,4 мВ у щурів на поліуричній стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення дихлориду ртуті з розвитком синдрому no-reflow та водою від'ємного окисно-відновного потенціалу (- 297,9 мВ) з додатковим насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm.



Рис. 4.1. Величина окисно-відновного потенціалу (мВ) сечі за умов навантаження звичайною водогінною водою (окисно відновний потенціал 90,4 мВ) інтактних щурів, звичайною водогінною водою (окисно відновний потенціал 90,4 мВ) щурів на поліуричній стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення дихлориду ртуті з розвитком синдрому no-reflow та водою від'ємного окисно-відновного потенціалу (- 297,9 мВ) з насиченням воднем 1.2 ppm. p1 – вірогідність різниць порівняно до контролю, p2 - вірогідність різниць порівняно до поліуричної стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення дихлориду ртуті з розвитком синдрому no-reflow з навантаженням звичайною водогінною водою (непараметричний тест Манна-Уїтні).

Використання вдосконаленої протонно-обмінної мембрани PEM/SPE, яка одночасно є твердим полімерним електролітом у генераторі нового покоління Blue Water 900 (Корея) дало можливість отримати антиоксидантний розчин молекулярного водню з концентрацією H_2 : 0,9-1,2 ppm, та окиснювально-відновлювальним потенціалом від -100 до -350 мВ.

H_2 сильний антиоксидант у 170 разів ефективніший за аскорбінову кислоту, допомагає організму виробляти власні антиоксиданти. Водночас, на відміну від інших антиоксидантів, H_2 має унікальну властивість проникнення в ділянки набряку, ішемії, запалення; в середину клітини, мітохондрії, клітинне ядро та інші органели клітини.

Застосування молекулярного водню дозволило отримати позитивні результати корегувального впливу досліджуваного антиоксидантного розчину. Вплив навантаження водою з насиченням молекулярним воднем на показники біохімічного стану кіркової речовини нирок на поліуричній стадії сулемової нефропатії за розвитку синдрому no-reflow характеризувалися антиоксидантною дією зі зниженням рівня дієнових коньюгат і малонового альдегіду (рис. 4.2), гальмуванням співвідношення концентрацій іонів калію до іонів натрію в кірковій речовині нирок.

Вивчення впливу водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на сумарну (СФА), ферментативну (ФФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА) в кірковій, мозковій ділянках та сосочку нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому no-reflow у щурів виявило відновлення знижених досліджуваних показників за умов проведених експериментальних досліджень (рис. 4.3; 4.4; 4.5).



Рис. 4.2 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового альдегіда (МА), співвідношення K^+/Na^+ в кірковій ділянці нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow у щурів. Контроль - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, No-reflow – поліурична стадія сулемової нефропатії з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні звичайною водогінною водою, No-reflow + H₂ – поліурична стадія сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ** *- $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$; порівняно до поліуричної стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow за навантаження звичайною водогінною водою: ●● - $p < 0,02$.



Рис. 4.3 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на сумарну (СФА), ферментативну (ФФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА) в кірковій ділянці нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow у щурів. Контроль - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, No-reflow – поліурична стадія сулемової нефропатії з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні звичайною водогінною водою, No-reflow + H₂ – поліурична стадія сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: *- $p < 0,05$; порівняно до поліуричної стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$.



Рис. 4.4 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на сумарну (СФА), ферментативну (ФФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА) в мозковій ділянці нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow у щурів. Контроль - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, No-reflow – поліурична стадія сулемової нефропатії з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні звичайною водогінною водою, No-reflow + H₂ – поліурична стадія сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$ порівняно до поліуричної стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$.

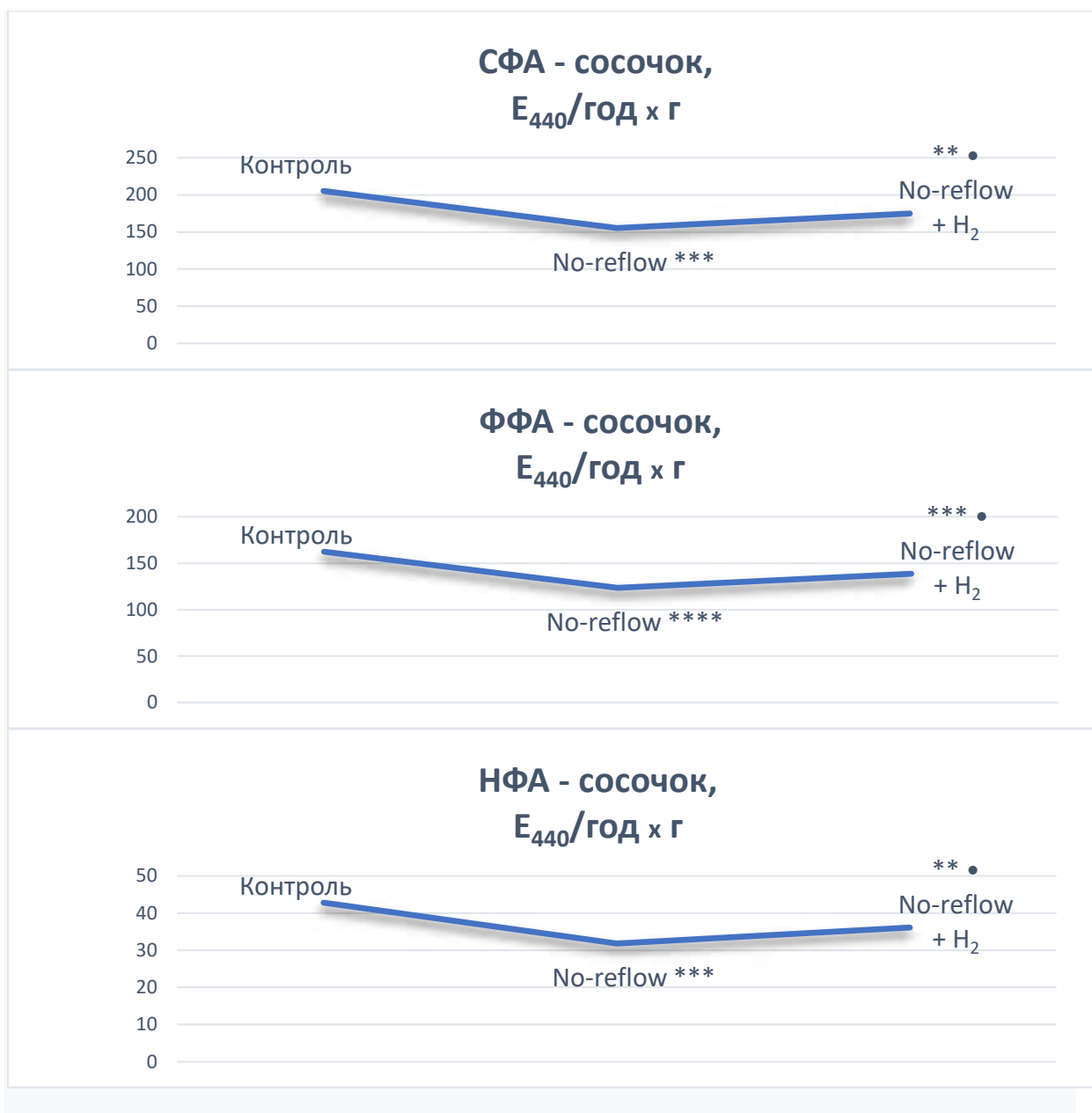


Рис. 4.5 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на сумарну (СФА), ферментативну (ФФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА) в сосочку нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow у щурів. Контроль - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, No-reflow – поліурична стадія сулемової нефропатії з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні звичайною водогінною водою, No-reflow + H₂ – поліурична стадія сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$ порівняно до поліуричної стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$.

Виявивши протинабрякову дію молекулярного водню на рівні кіркової речовини нирок у цілому (рис. 4.6), було проведено більш детальний його вплив на рівні всіх 7 шарів нирки, що показало достовірне зниження ступеня набряку в 7 досліджуваних ділянках нирок: Cortex I, Cortex II - субкапсулярній та юкстамедулярній ділянках кіркової речовини нирок, ISOM – зовнішньому та внутрішньому ділянках мозкової речовини нирок IM I, IM II, IM III – зовнішній, середній та внутрішній ділянках сосочка нирок в умовах впливу навантаження водою з насиченням молекулярним воднем на поліуричній стадії сулемової нефропатії за розвитку синдрому no-reflow (рис. 4.7).

Дослідження функціонального стану нирок за умов досліду відзначило зростання величини діурезу, швидкості клубочкової фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну та зменшення проявів синдрому втрати іонів натрію з сечею із гальмуванням ступеня його екскреції (рис. 4.8).

Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з від'ємним окисно-відновним потенціалом (- 297,9 мВ) та додатковим насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm показало протекторний вплив на проксимальний відділ нефрона із зростанням загальмованих проксимальної реабсорбції іонів натрію та бета-2-мікроглобуліну – білка, який на 100% фільтрується в ниркових клубочках та повністю реабсорбується в проксимальних каналцях, що супроводжувалося відновленням енергетичного обміну в кірковій ділянці нирок із зростанням активності ферменту циклу Кребса – сукцинатдегідрогенази за умов впливу навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом (- 297,9 мВ) та додатковим насиченням молекулярним воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому no-reflow у щурів (рис. 4.9).



Рис. 4.6 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням воднем 1.2 ppm на вміст води в кірковій речовині нирок у цілому за умов гіпонатрієвого раціону харчування зі збором сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow у щурів. Контроль - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, no-reflow – поліурична стадія сулемової нефропатії з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні звичайною водогінною водою, no-reflow + H₂ – поліурична стадія сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні водою з насиченням воднем. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ***- $p < 0,01$; ****- $p < 0,001$; порівняно до синдрому no-reflow за навантаження звичайною водогінною водою: •• - $p < 0,02$.



Рис. 4.7 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на ступінь набряку 7 ділянок нирки за умов гіпонатрієвого раціону харчування зі збором сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії сулемової нефропатії з розвитком синдрому No-reflow у щурів порівняно до контролю - інтактних тварин з навантаженням звичайною водогінною водою (1), прийнятим за 100%. 2-Cortex I, 3-Cortex I + H₂; 4-Cortex II, 5-Cortex II + H₂; 6-OSOM, 7-OSOM + H₂; 8-ISOM, 9-ISOM + H₂; 10-IM-I, 11-IM-I + H₂; 12-IM-II, 13-IM-II + H₂; 14-IM-III, 15-IM-III + H₂. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ****- $p < 0,001$; порівняно до синдрому No-reflow за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,02$; ••• - $p < 0,01$.

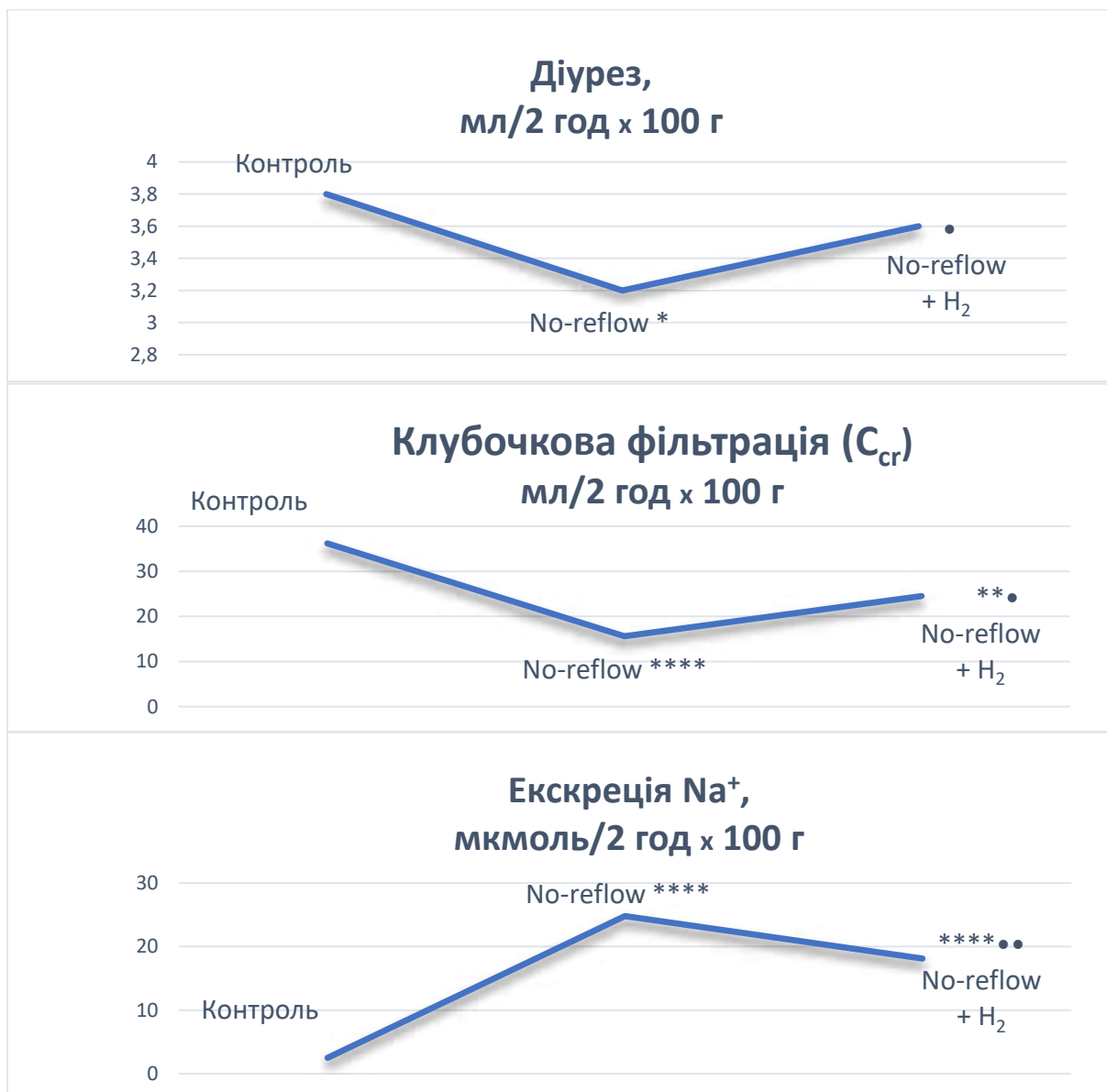


Рис. 4.8 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на діурез, клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну (C_{cr}), екскрецію іонів натрію за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow у щурів. Контроль - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, No-reflow – поліурична стадія сулемової нефропатії з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні звичайною водогінною водою, No-reflow + H₂ – поліурична стадія сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; **** - $p < 0,001$; порівняно до поліуричної стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow за навантаження звичайною водогінною водою - групою No-reflow: • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,02$.

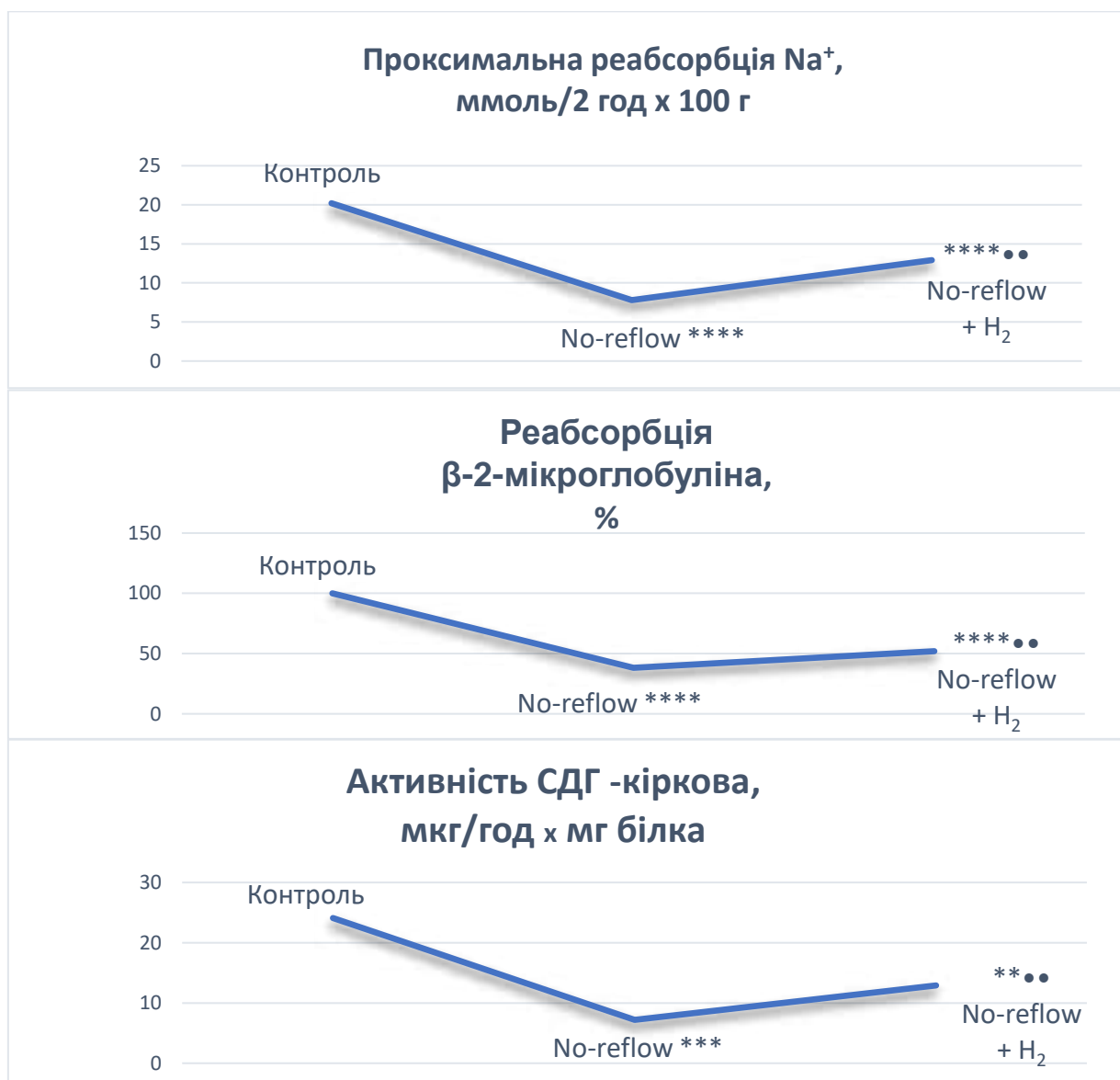


Рис. 4.9 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на проксимальну реабсорбцію іонів натрію, реабсорбцію бета-2-мікроглобуліну, активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) в кірковій ділянці нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год на поліуричній стадії гострого пошкодження нирок через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow у щурів. Контроль - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, No-reflow – поліурична стадія сулемової нефропатії з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні звичайною водогінною водою, No-reflow + H₂ – поліурична стадія сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком зазначеного синдрому при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$; порівняно до поліуричної стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення сулеми з розвитком синдрому No-reflow за навантаження звичайною водогінною водою: •• - $p < 0,02$.

Таким чином, у період формування синдрому no-reflow у щурів на низьконатрієвій дієті через 72 год після введення сулеми показана протекторна властивість молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона із покращанням його функціонального стану, енергетичного забезпечення, виявлено протинабряковий, антиоксидантний вплив, що ймовірно буде сприяти можливості розриву великих та малих вадних кіл антиоксидантним розчином H_2 за рахунок високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит.

Результати даного розділу дисертації опубліковані в наступних наукових працях:

1. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Патофізіологія використання молекулярного водню в корекції синдрому no-reflow. В: Матеріали IV Міжнар. наук. конф. Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень; 2022 Лис 04; Тернопіль. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2022, с. 267-9. doi: [10.36074/mcnd-04.11.2022](https://doi.org/10.36074/mcnd-04.11.2022)

2. Цитрін В.Я. Патофізіологія розриву великих та малих вадних кіл на поліуричній стадії сулемової нефропатії при водному діурезі з насиченням воднем. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, 8, 10, 15 лютого 2021 року. Чернівці: Медуніверситет, 2021. С. 61-62. ISBN 978-966-697-908-0.

РОЗДІЛ 5

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ВПЛИВУ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ НА ПЕРЕБІГ
ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ ГЕМІЧНІЙ ГІПОКСІЇ

Відомо, що за гемічної гіпоксії (інактивація гемоглобіну нітритами за рахунок утворення метгемоглобіну, в якому Fe^{2+} стає Fe^{3+}) гіпоксія ниркових каналців не супроводжується істотним зниженням кровообігу нирок. При цьому зберігається високий рівень клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію та навантаження на енергозалежні механізми проксимальних і дистальних каналців, але оскільки енергії не має то будуть мати місце істотні реакції ушкодження проксимальних відділів нефрону та дисфункція дистальних каналців, так як процеси реабсорбції іонів натрію в цьому відділі нефрону більш енергозалежні ніж в проксимальному каналці. Актуальність зазначеної проблеми визначається також тим, що при масі нирок меншій як 1% маси тіла, на їх частку припадає 20% хвилинного об'єму крові. При цьому 90% складає кровопостачання кіркової речовини і тільки 10% - мозкова речовина нирок. Основна маса O_2 , який поглинає нирка - 10% від всього кисню, що надходить в організм, використовується проксимальними і дистальними каналцями нефрону для забезпечення головного енергозалежного процесу - реабсорбції іонів натрію. Для корекції виявлених порушень доцільно використовувати антиоксидантний розчин від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем, який може проникати всередину клітин, досягати мітохондрій, легко долати бар'єри організму: гемато-енцефалічний, гемато-тироїдний, гемато-тестикулярний, гемато-кохлеарний, гемато-офтальмічний, проникати в ділянки ішемії, набряку та запалення, покращувати енергозабезпечення шляхом постачання додаткових електронів та виявляти антиоксидантну дію за рахунок нейтралізації гідроксильного радикалу та пероксинітриту.

Мета написання даного розділу дисертації полягала у з'ясуванні впливу антиоксидантного розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу за насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Розвиток гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості не супроводжувалося суттєвими змінами величини сечовиділення. Виявлено зростання екскреції іонів калію з сечею за зниження його концентрації в плазмі крові, зростала клубочкова фільтрація. Використання рідини від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем суттєво не впливало на діурез та викликало зменшення втрат іонів калію з сечею з нормалізацією його концентрації в плазмі крові та зазнавав зниження підвищений рівень клубочкової фільтрації (рис. 5.1).

За гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості показано зростання концентрації білка в сечі та виявлено зростання його екскреції. Дистальна реабсорбція іонів натрію зазнавала зниження, його проксимальний транспорт виявляв тільки тенденцію до гальмування. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем викликало зменшення втрат білка з сечею, призводило до суттєвого покращання дистальної реабсорбції іонів натрію та виявляло тенденцію до підвищення його проксимального транспорту (рис. 5.2).

За умов гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості встановлено зростання концентрації фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові та виявлено зростання необмеженого протеолізу в нирках: за лізисом колагену в кірковій, за лізисом азоказеїну в мозковій та за лізисом азоальбуміну в сосочку. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем викликало зменшення рівня прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові, призводило до нормалізації виявлених змін необмеженого протеолізу в нирках (рис. 5.3).

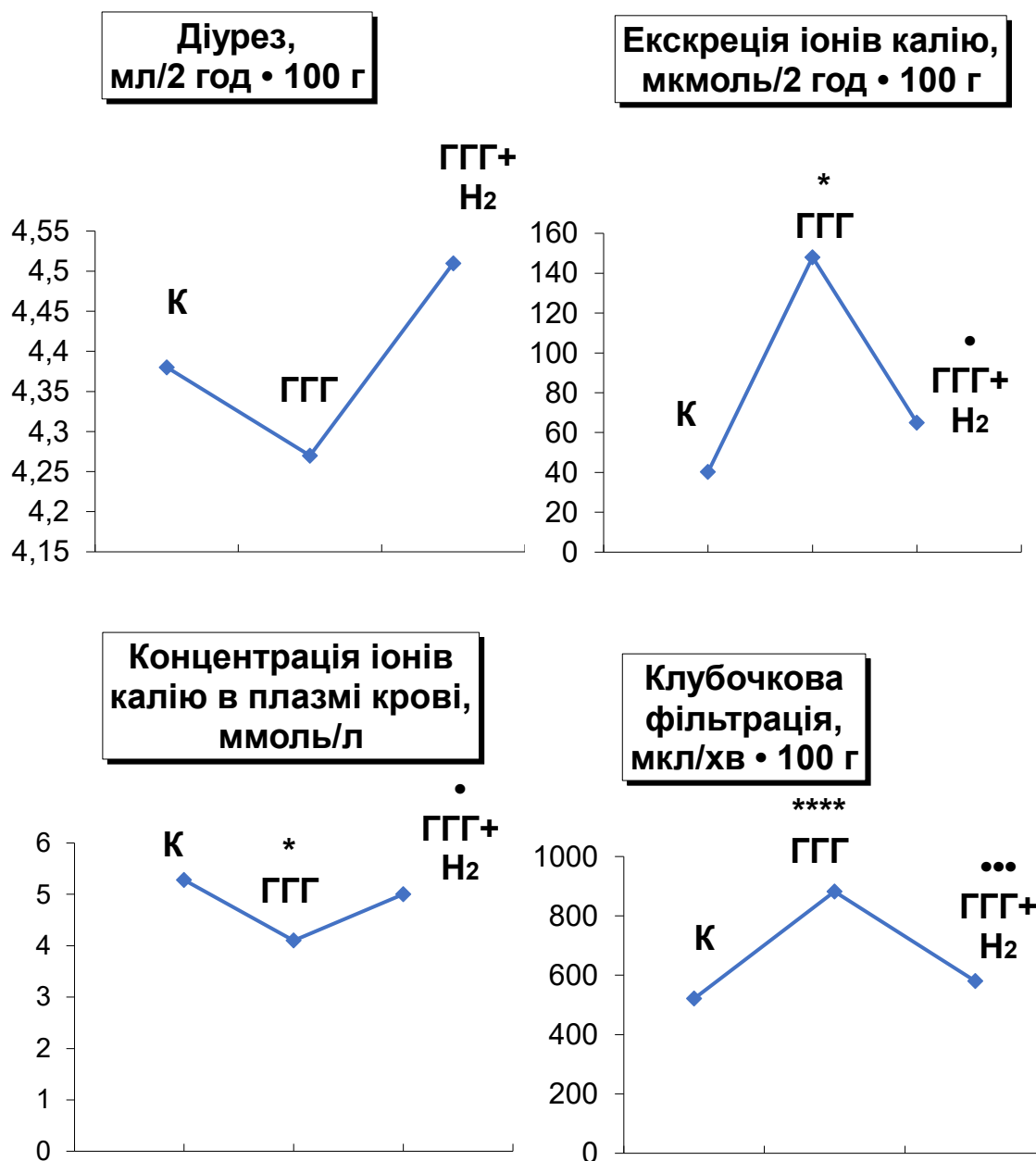


Рис. 5.1 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на діурез, клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну (C_{cr}), концентрацію в плазмі крові та екскрецію іонів калію за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості у щурів. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, ГГГ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні звичайною водогінною водою, ГГГ + H₂ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; **** - $p < 0,001$; порівняно до гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$; ••• - $p < 0,01$.

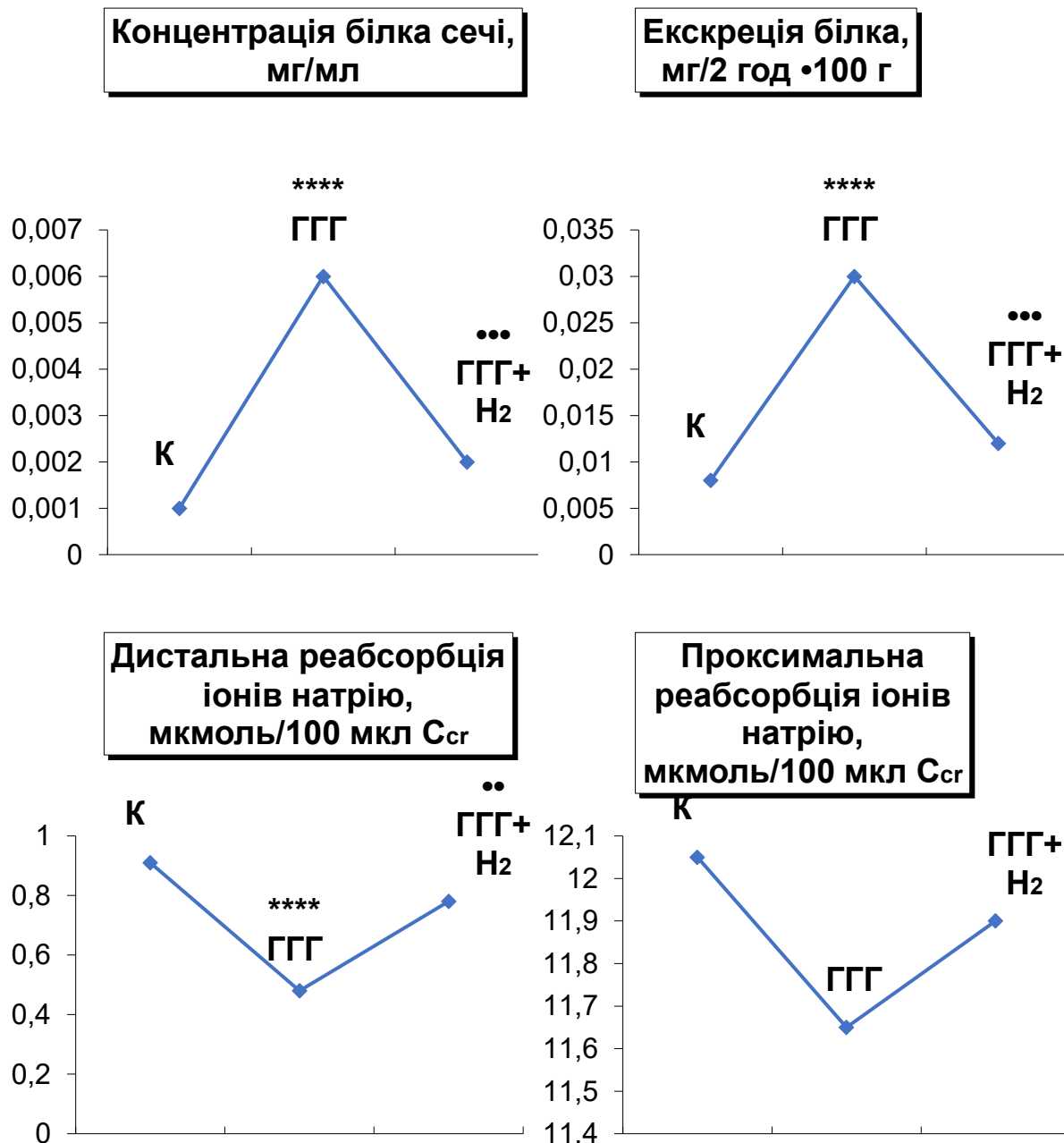


Рис. 5.2 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на концентрацію та екскрецію білка з сечею, дистальну та проксимальну реабсорбцію іонів натрію за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості у щурів. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, ГГГ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні звичайною водогінною водою, ГГГ + H₂ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ****- $p < 0,001$; порівняно до гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості за навантаження звичайною водогінною водою: •• - $p < 0,02$; ••• - $p < 0,01$.

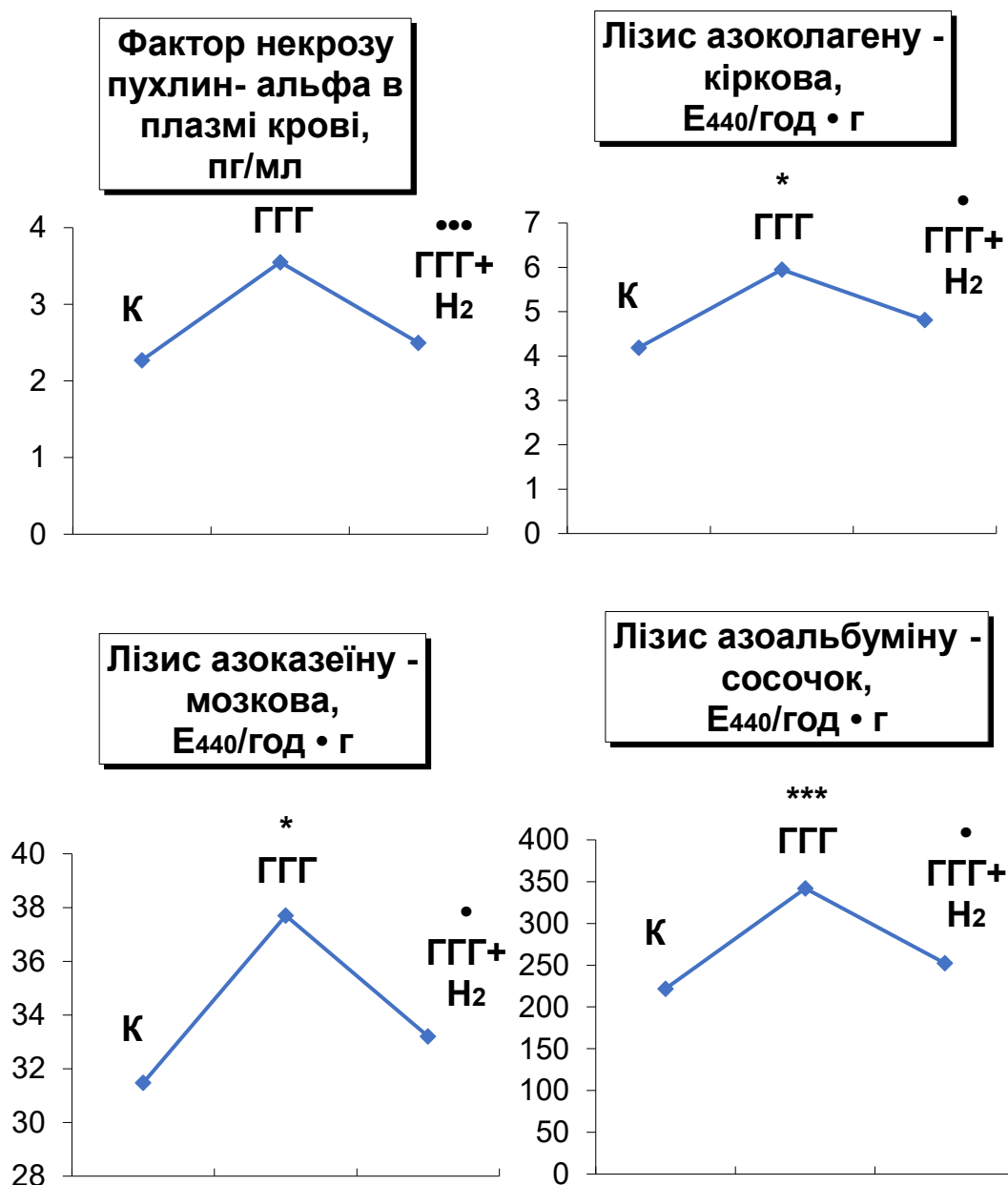


Рис. 5.3 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на концентрацію фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, лізис азоколагену в кірковій речовині нирок, лізис азоальбуміну в мозковій речовині нирок та лізис азоальбуміну в сосочку нирок за гіпонатрієвого раціону харчування зі збором сечі впродовж 2 год при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості у щурів. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, ГГГ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні звичайною водогінною водою, ГГГ + Н₂ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$; порівняно до гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$; ••• - $p < 0,01$.

За гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості встановлено зростання концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів: малонового альдегіду та дієнових кон'югат в мозковій речовині нирок та виявлено гальмування активності сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона за відсутності змін її активності в дистальному каналці нирок. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем виявляло антиоксидантну дію із зниженням рівня малонового альдегіду і дієнових кон'югат в мозковій речовині нирок та підвищення активності сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона (рис. 5.4). За гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості встановлено зниження концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів: малонового альдегіду та дієнових кон'югат в кірковій речовині нирок та виявлено гальмування активності антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонпероксидази в досліджуваній ділянці нирок. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем виявляло нормалізуючий вплив на рівень малонового альдегіду та дієнових кон'югат в кірковій речовині нирок та підвищувало активність антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонпероксидази порівняно з гострою гемічною гіпоксією середнього ступеня тяжкості (рис. 5.5). За гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості встановлено відсутність змін щодо концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів: малонового альдегіду та дієнових кон'югат в сосочку нирок та виявлено гальмування активності антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонпероксидази в досліджуваній ділянці нирок. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем не впливало на рівень малонового альдегіду та дієнових кон'югат в сосочку нирок та підвищувало активність антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонпероксидази порівняно з гострою гемічною гіпоксією середнього ступеня тяжкості (рис. 5.6).

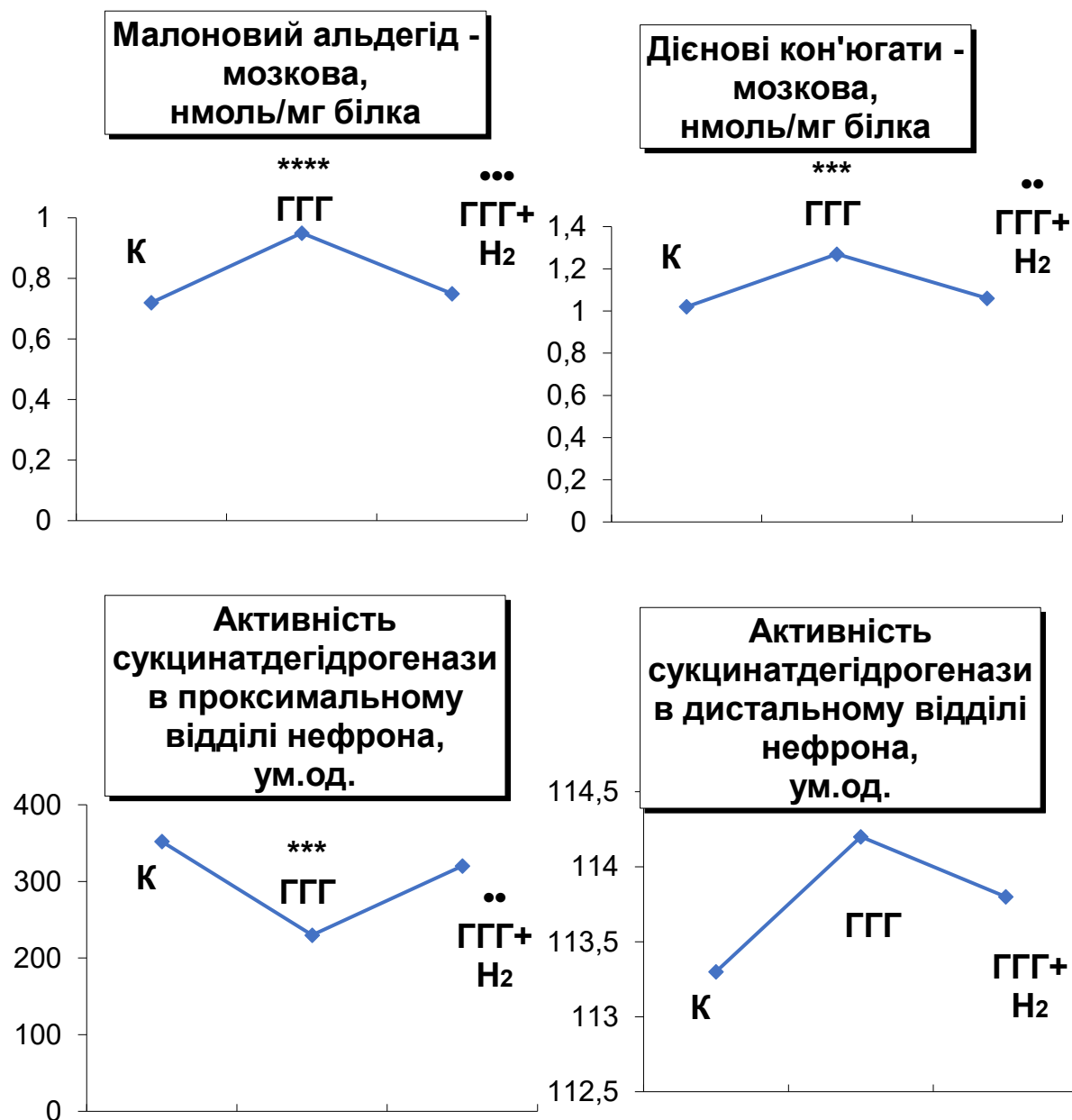


Рис. 5.4 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на концентрацію малонового альдегіду і дієнових кон'югат в мозковій речовині нирок та активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному та дистальному відділах нефрону за умов гіпонатрієвого раціону харчування зі збором сечі впродовж 2 год при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості у щурів. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, ГГГ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні звичайною водогінною водою, ГГГ + H₂ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$; порівняно до гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,01$.

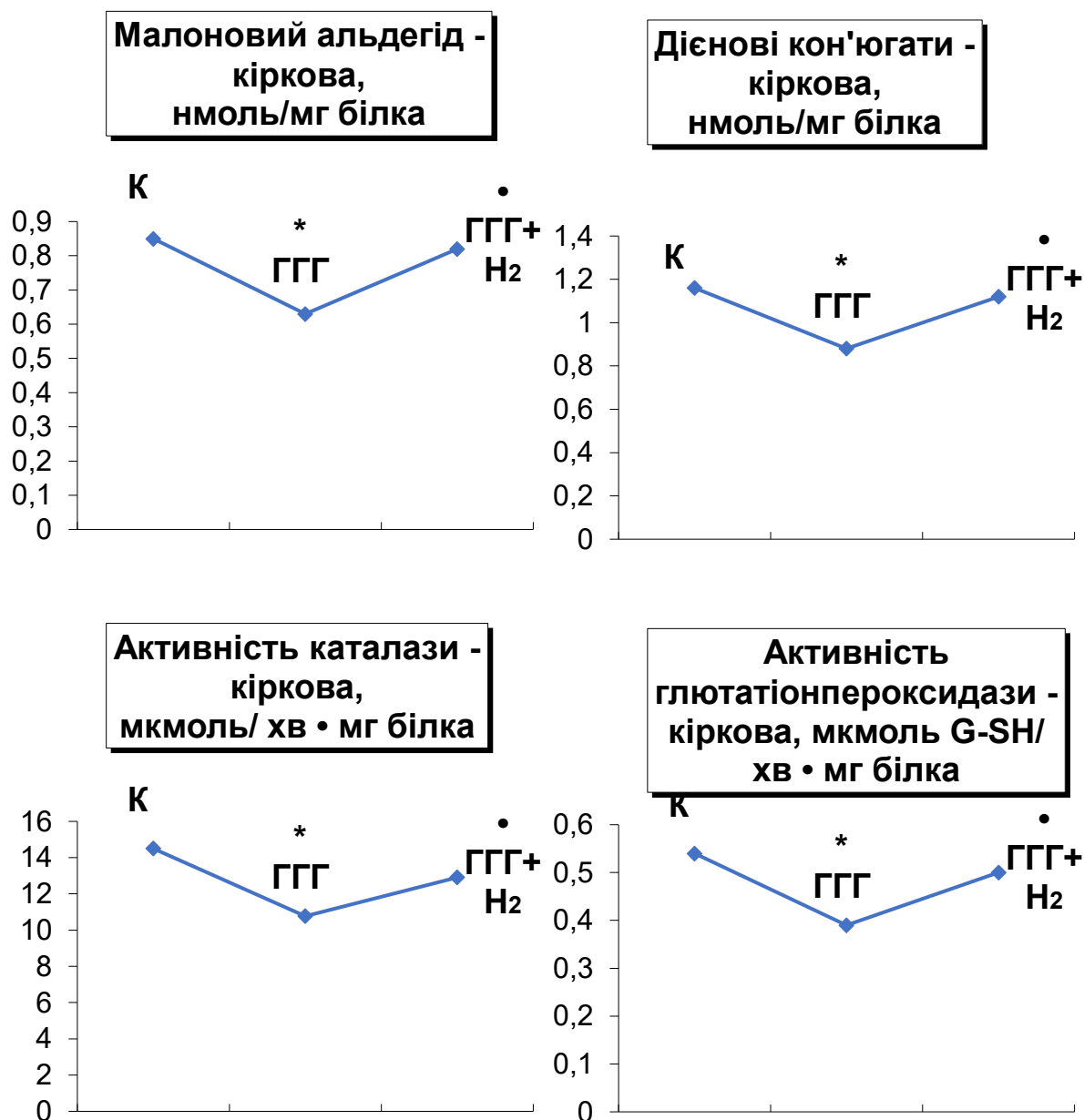


Рис. 5.5 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на концентрацію малонового альдегіду, дієнових кон'югат, активність антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонпероксидази в кірковій речовині нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості у щурів. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, ГГГ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні звичайною водогінною водою, ГГГ + H₂ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; порівняно до гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$.

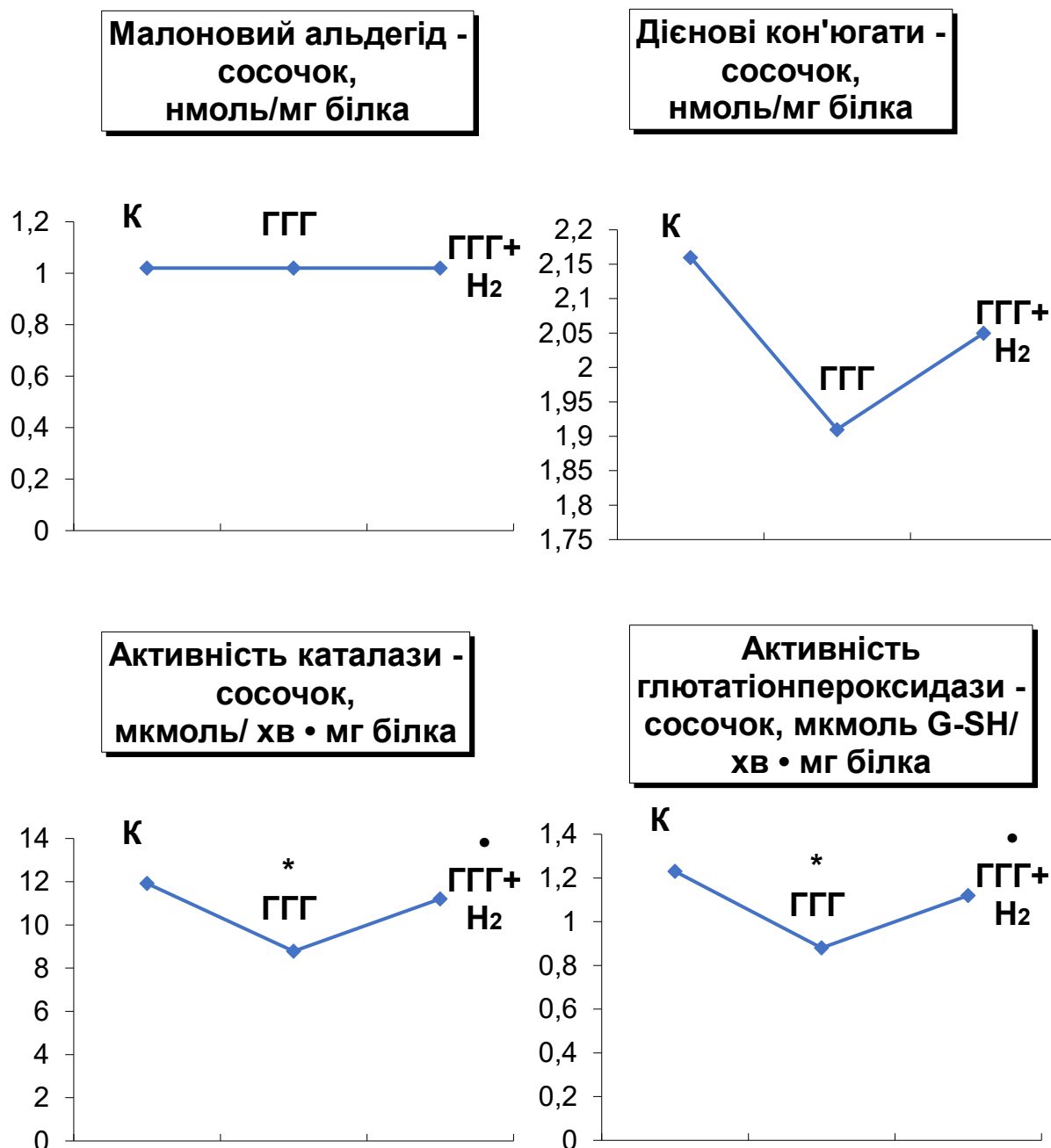


Рис. 5.6 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на концентрацію малонового альдегіду, дієнових кон'югат, активність антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонпероксидази в сосочку нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год при гострій гемічній гіпоксії середнього ступеня тяжкості у щурів. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, ГГГ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні звичайною водогінною водою, ГГГ + H₂ – гостра гемічна гіпоксія середнього ступеня тяжкості при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; порівняно до гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$.

Активності антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонпероксидази в мозковій ділянці нирок змін не зазнавали як за умов розвитку гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості так і за умов застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем.

Таким чином, за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан проксимального канальця, зменшує прояви протеїнурії канальцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в цьому відділі нефрона і зменшує калійуретичний вплив альдостерону за рахунок гальмування активності тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, лізису азоколагену, азоальбуміну, азоказеїну та продуктів перекисного окиснення ліпідів малонового альдегіда і дієнових кон'югат за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Результати даного розділу дисертації опубліковані в наступних наукових працях:

1.Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ, Білоокій ВВ. Патолофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10)

2.Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80.

РОЗДІЛ 6

ВЗАЄМОЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ НЕФРОНУ, СИНДРОМОМ ВТРАТИ ІОНІВ НАТРІЮ З СЕЧЕЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ВОДНОГО ДІУРЕЗУ З НАСИЧЕННЯМ ВОДНЕМ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ РОЗ'ЄДНАННІ ОКИСНЕННЯ І ФОСФОРУВАННЯ

Головне правило енергозабезпечення нирки полягає в тому, що основна маса кисню, яка поглинається даним органом використовується для забезпечення реабсорбції іонів натрію. Згідно з цим правилом нирки будуть по особливому реагувати на таке порушення як тканинна гіпоксія, яка зумовлена введенням 2,4-динітрофенолу. За тканинної гіпоксії із-за розщеплення окиснення і фосфорування створюються умови для активації перекисного окиснення ліпідів, істотного енергетичного дефіциту дистального відділу нефрона. За розщеплення окиснення і фосфорування гіпоксія ниркових каналців не супроводжується суттєвим гальмуванням кровопостачання нирок. За цих умов, ймовірно зберігається достатній рівень клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію і навантаження на енергозалежні механізми проксимальних і дистальних каналців, але оскільки енергії не вистачає, то будуть спостерігатися суттєві реакції ушкодження проксимальних відділів нефрону і енергодефіцит дистальних каналців.

У даному розділі дисертації проведено дослідження функціональних, біохімічних, імуноферментних, гістоензимохімічних змін нирок за умов тканинної гіпоксії із-за розщеплення окиснення і фосфорування, яку викликали за допомогою введення 2,4-динітрофенолу. З метою корекції виявлених порушень використали антиоксидантний розчин від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем, який має властивості проникати всередину клітин, легко досягати мітохондрій, долати бар'єри організму: гемато-енцефалічний, гемато-тироїдний, гемато-тестикулярний, гемато-кохлеарний,

гемато-офтальмічний, проникати в ділянки ішемії, набряку і запалення, покращувати процеси енергозабезпечення за рахунок постачання додаткових електронів та виявляти антиоксидантну дію за рахунок нейтралізації високореакційноздатних гідроксильного радикалу і пероксинітриду.

Гіпоксія нирок за розщеплення процесів окиснення та фосфорування супроводжувалася гальмуванням величини сечовиділення. Виявлено зростання концентрації іонів калію в сечі за зниження швидкості клубочкової фільтрації. Окисно-відновний потенціал сечі змін не зазнавав. Використання рідини від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним підвищував рівень діурезу, зростала концентрація іонів калію в сечі, підвищувалася швидкість клубочкової фільтрації та зазнавав зниження до від'ємних значень окисно-відновний потенціал сечі (рис. 6.1).

За гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування показано зростання концентрації білка в сечі та виявлено підвищення його екскреції. Концентрація іонів натрію сечі зазнавала зростання, та виявляла збільшення його екскреція. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним викликало зменшення втрат білка з сечею та призводило до суттєвого гальмування втрат іонів натрію з сечею (рис. 6.2).

За умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування встановлено гальмування кліренсу вільної від іонів натрію води, знижувалася дистальна реабсорбція іонів натрію та виявлено тенденцію до гальмування його проксимального транспорту. Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона зазнавала зниження. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним викликало зростання кліренсу вільної від іонів натрію води, зростав дистальний транспорт іонів натрію, виявлено тенденцію до підвищення його проксимальної реабсорбції. Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона зазнавала відновлення (рис. 6.3).

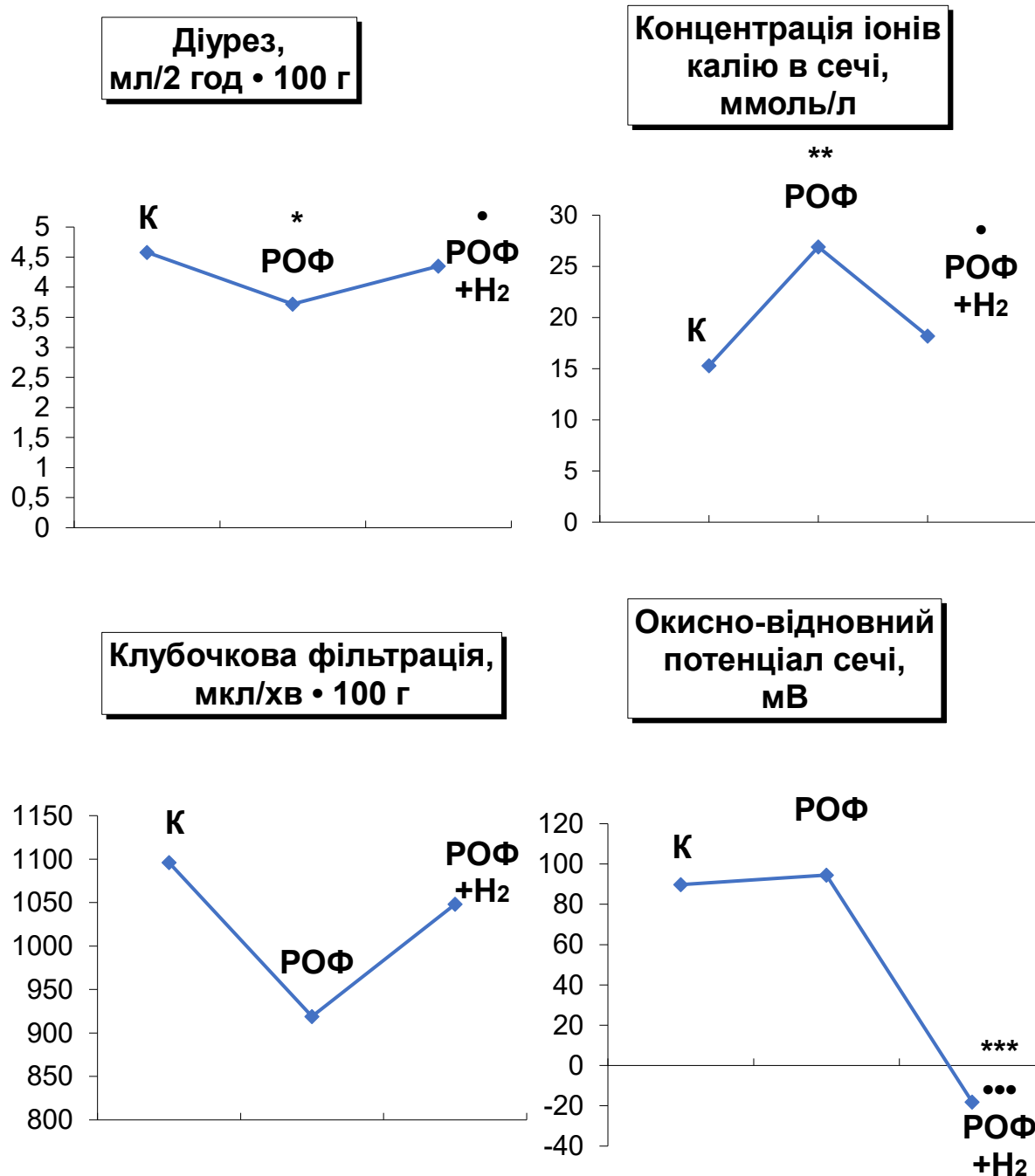


Рис. 6.1 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на діурез, клубочкову фільтрацію (C_{cr}), концентрацію іонів калію в сечі та окисно-відновний потенціал сечі за гіпонатрієвого раціону харчування зі збором сечі впродовж 2 год при розщепленні окиснення та фосфорування за введення 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, РОФ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні звичайною водогінною водою, РОФ + H₂ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; порівняно до розщеплення окиснення і фосфорування за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$; ••• - $p < 0,01$.

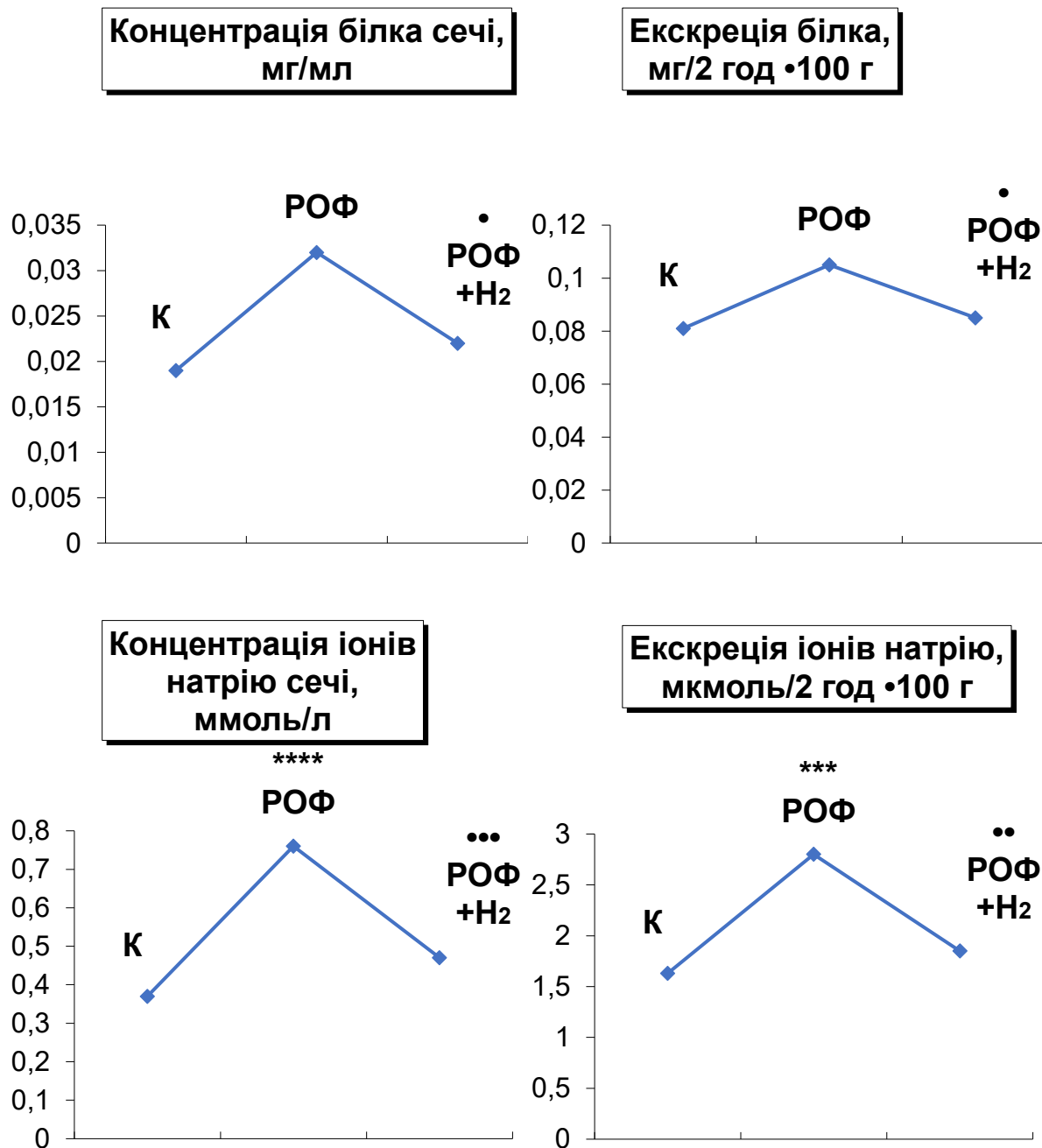


Рис. 6.2 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на концентрацію і екскрецію білка сечі, концентрацію та екскрецію іонів натрію в сечі за гіпонатрієвого раціону харчування зі збором сечі впродовж 2 год при розщепленні окиснення та фосфорування за введення 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, РОФ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні звичайною водогінною водою, РОФ + H₂ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю:***- p < 0,01; ****- p < 0,001; порівняно до розщеплення окиснення і фосфорування за навантаження звичайною водогінною водою:•- p < 0,05; ••- p < 0,02; •••- p < 0,01.

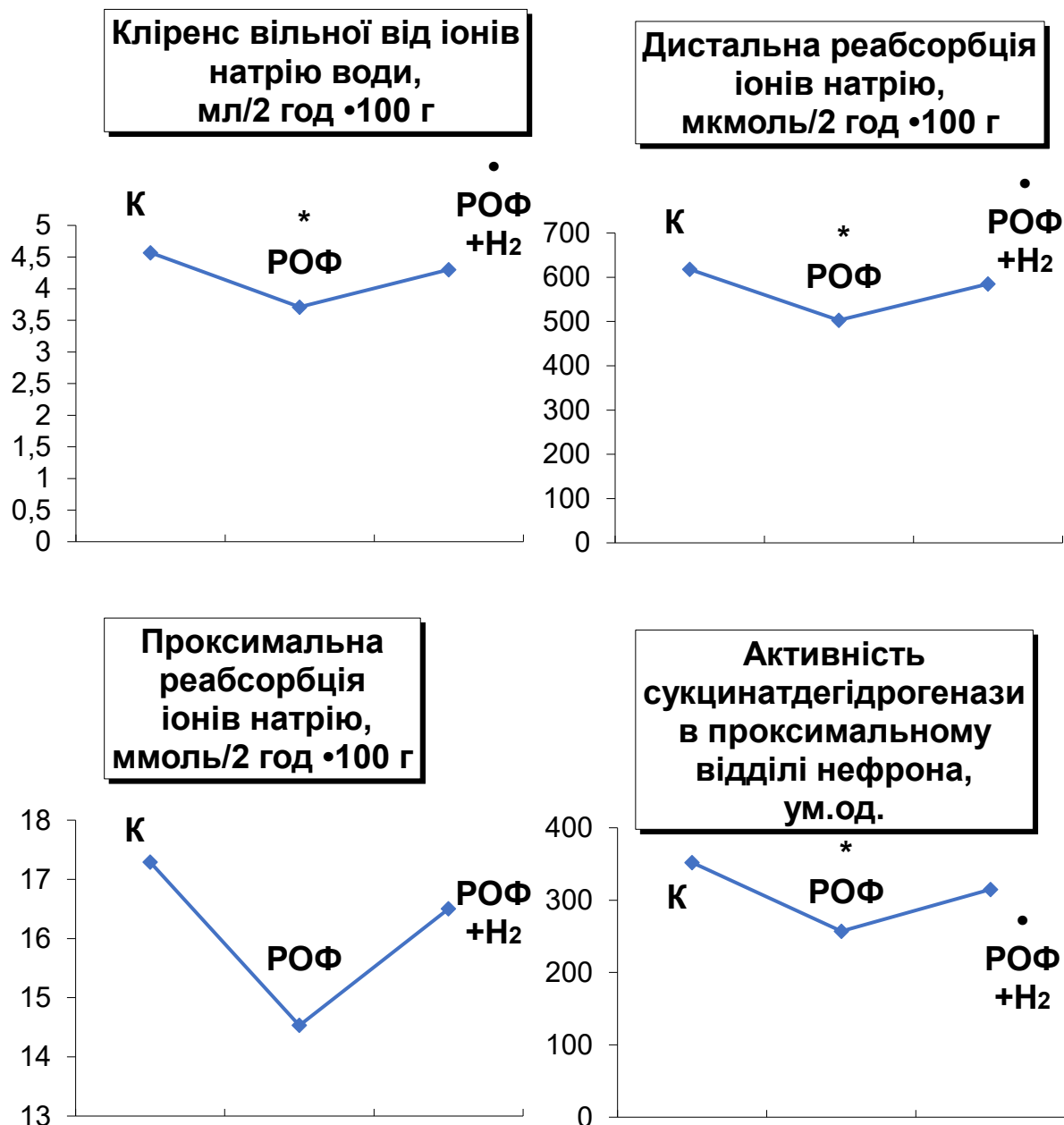


Рис. 6.3 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на кліренс вільної від іонів натрію води, проксимальну та дистальну реабсорбції іонів натрію та активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год при розщепленні окиснення та фосфорування за введення 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, РОФ –розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні звичайною водогінною водою, РОФ + H₂ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: *- p < 0,05; порівняно до розщеплення окиснення і фосфорування за навантаження звичайною водогінною водою: • - p < 0,05.

За умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування встановлено зростання вмісту дієнових кон'югат та малонового альдегіду в кірковій ділянці нирок та виявлено тенденцію до гальмування активностей супероксиддисмутази та каталази в досліджуваній ділянці нирок. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним виявляло антиоксидантну дію із зниженням рівня малонового альдегіду та дієнових кон'югат в кірковій ділянці нирок та викликало тенденцію до зростання активностей супероксиддисмутази та каталази в досліджуваній ділянці нирок (рис. 6.4).

За умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування встановлено гальмування сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолітичних активностей в кірковій ділянці нирок та виявлено тенденцію до підвищення активності глутатіонпероксидази в досліджуваній ділянці нирок. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним виявляло нормалізуючий вплив на стан сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолітичних активностей в кірковій ділянці нирок та суттєво не впливало на активність глутатіонпероксидази в досліджуваній ділянці нирок (рис. 6.5).

За гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування встановлено наявність активації процесів системного низько-інтенсивного запалення, на що вказувало зростання в плазмі крові прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-1-бета, інтерлейкіну – 6. В кірковій ділянці нирок за даних умов виявлено зростання окисної модифікації білків. Застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним виявляло нормалізуючий протизапальний вплив на стан цитокінів: фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-1-бета, інтерлейкіну – 6. (рис. 6.6). Окисна модифікація білків зазнавала зниження на тлі застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним водним.

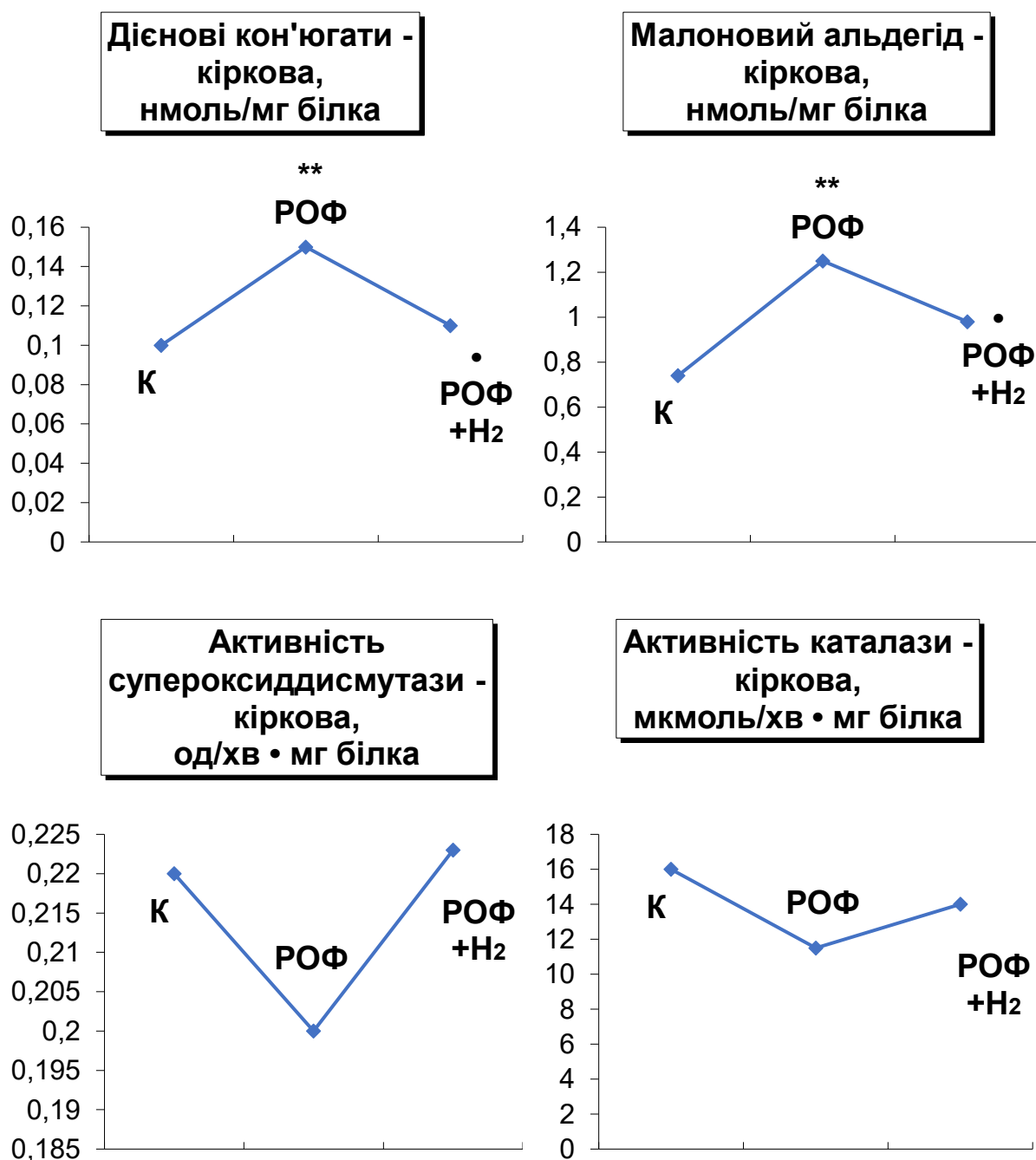


Рис. 6.4 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на вміст дієнових кон'югат, малонового альдегіду та активності супероксиддисмутази і каталази в кірковій речовині нирок умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год при розщепленні окиснення та фосфорування за введення 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг. Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, РОФ –розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні звичайною водогінною водою, РОФ + H₂ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: ** - $p < 0,02$; порівняно до розщеплення окиснення і фосфорування за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$.

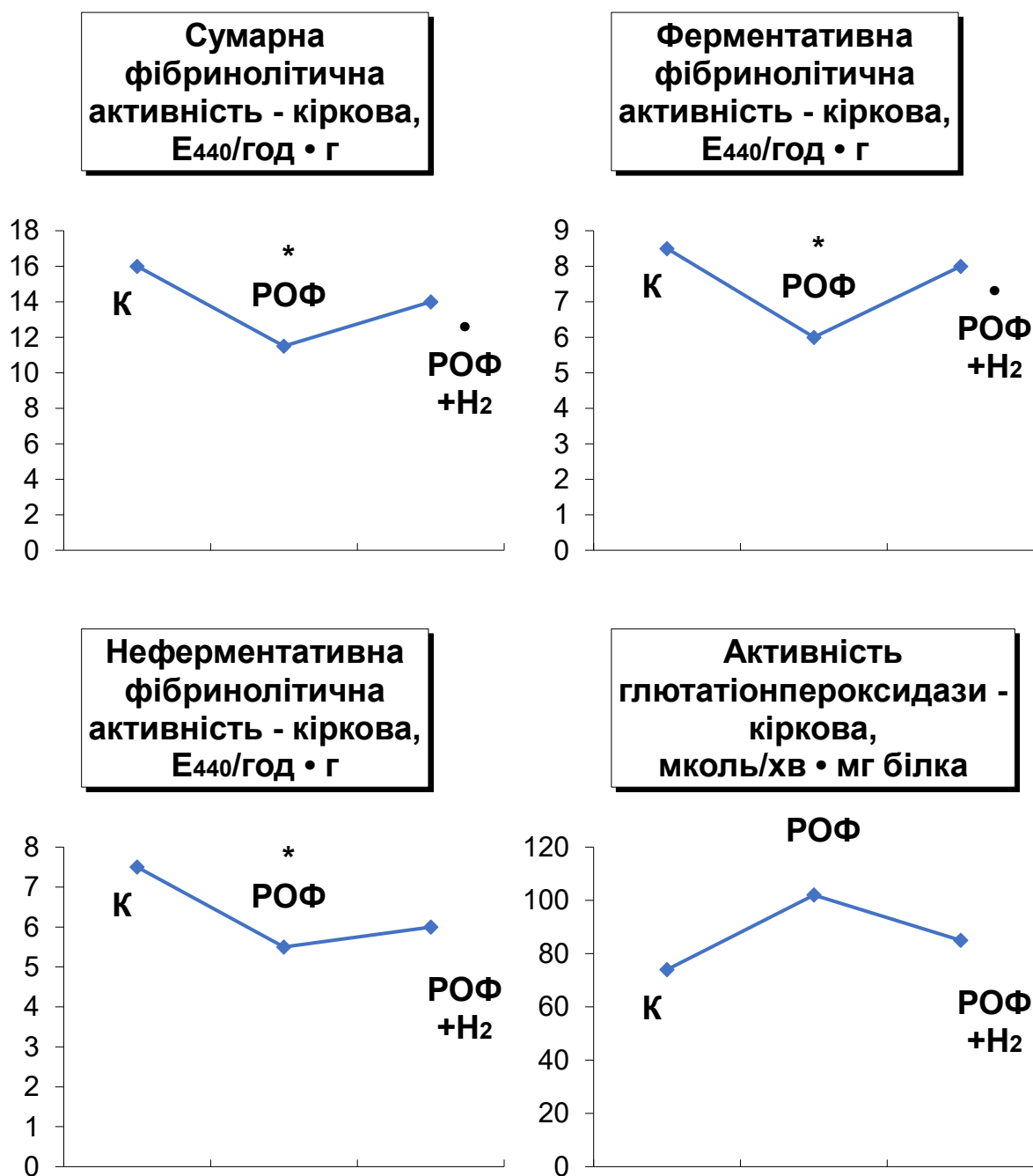


Рис. 6.5 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність та активність глутатіонпероксидази в кірковій речовині нирок умов гіпонатрієвого раціону харчування з реєстрацією збору сечі впродовж 2 год при розщепленні окиснення та фосфорування за введення 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, РОФ –розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні звичайною водогінною водою, РОФ + H₂ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; порівняно до розщеплення окиснення і фосфорування за навантаження звичайною водогінною водою: • - $p < 0,05$.

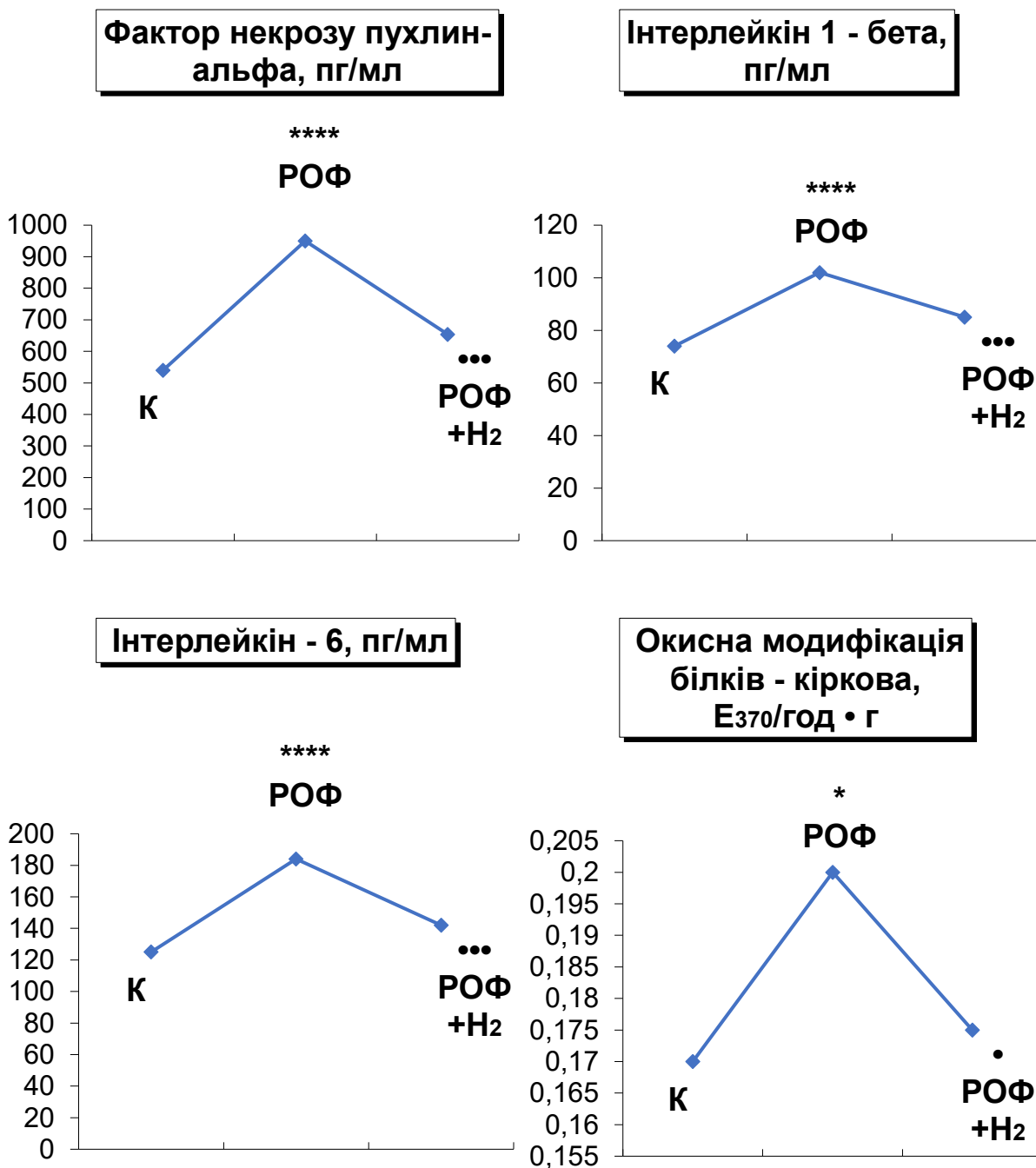


Рис. 6.6 Вплив водного навантаження 5% від маси тіла з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm на концентрацію прозапальних цитокінів у плазмі крові та вміст окисної модифікації білків в кірковій речовині нирок за гіпонатрієвого раціону харчування зі збором сечі впродовж 2 год при розщепленні окиснення та фосфорування за введення 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг Контроль (К) - інтактні тварини з навантаженням звичайною водогінною водою, РОФ –розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні звичайною водогінною водою, РОФ + H₂ – розщеплення окиснення і фосфорування при навантаженні водою з насиченням молекулярним воднем 1.2 ppm. Достовірність відмінностей відмічено порівняно до контролю: * - p < 0,05; **** - p < 0,001; порівняно до розщеплення окиснення і фосфорування за навантаження звичайною водогінною водою: • - p < 0,05; ••• - p < 0,01.

Таким чином, за умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан дистального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона і зменшує концентрацію іонів калію в сечі на тлі зниження окисно-відновного потенціалу сечі до від'ємних значень.

Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну – 1-бета, інтерлейкіну - 6 в плазмі крові, сумарну, ферментативну, неферментативну фібринолітичні активності, продукти перекисного окиснення ліпідів малоновий альдегід, дієнові кон'югати, окисну модифікацію білків у кірковій речовині нирок за їх гіпоксії із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування.

Результати даного розділу дисертації опубліковані в наступних наукових працях:

1.Rohovyi YY, Tsitrin VY, Bilookiy VV, Sheremet MI, Kolesnik OV. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(11):1397-402. doi: [10.25122/jml-2022-0155](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0155) (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q3)

2.Rohovyi Y, Tsitrin V. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії щурів. In: *Proceedings of the 1th International scientific and practical conference Current issues of science and integrated technologies; 2023 Jan 10-13; Milan, Italy*. Milan: International Science Group; 2023, p. 306-11. doi: [10.46299/ISG.2023.1.1](https://doi.org/10.46299/ISG.2023.1.1)

РОЗДІЛ 7

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ В КОРЕКЦІЇ УШКОДЖЕННЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ НЕФРОНА ЗА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

Згідно IV Римського консенсусу, синдром подразненого кишечника – це функціональне захворювання цього органу з рецидивуючою біллю в животі, пов’язаною з випорожненням чи змінами характеру стільця (діарея, закреп), метеоризмом. Зазначена симптоматика виявляється не менше як 6 місяців до постановки діагнозу і періодично виникає впродовж 3 останніх місяців, частота виникнення болі в животі повинна бути не рідше як 1 раз в тиждень. У патогенезі синдрому подразненого кишечника із закрепом чи діареєю вагому роль відіграє анаеробна мікрофлора товстого кишечника, зміни якої можуть вести до дисбактеріозу, інтоксикації, місцевих проявів запалення зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів та порушення функції проксимального каналця нирок. Для корекції зазначених порушень, доцільно використовувати молекулярний водень, який виявляє протизапальну дію, гальмує прояви окиснювального стресу, пригнічує розвиток атеросклерозу, попереджує розлади когнітивних функцій, виявляє гепатопротекторний вплив, захищає від гострого ушкодження нирок, гальмує прояви алергії.

Водночас роль зазначеного чинника в корекції порушень функції нирок за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю вивчено недостатньо.

Мета написання даного розділу дисертації полягала у з’ясуванні патофізіологічної протекторної ролі впливу молекулярного водню на функціональний стан проксимального каналця нирок за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю.

Результати дослідження показали, що у хворих з синдромом подразненого кишечника із закрепом та діареєю мало місце прояви синдрому системного низькоінтенсивного запалення, на що вказувало зростання концентрації інтерлейкіна-1-бета в плазмі крові. Застосування молекулярного водню виявляло протизапальний вплив із зниженням рівня зазначеного цитокіна (рис. 7.1).

На рис. 7.2 наведено вплив молекулярного водню (H_2) на концентрацію інтерлейкіна-6 в плазмі крові в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю, які характеризувались підвищенням зазначеного цитокіну, при цьому молекулярний водень виявляв захисний протекторний вплив.

Вплив молекулярного водню (H_2) на концентрацію фактора некрозу пухлин - альфа в плазмі крові в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю наведено на рис. 7.3. Виявлено аналогічну закономірність.

На рис. 7.4 наведено вплив молекулярного водню на сумарну фібринолітичну активність сечі в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Встановлено гальмування зазначеної фібринолітичної активності та її зростання при застосуванні молекулярного водню.

Ферментативна фібринолітична активність сечі в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю зазнавала гальмування. За даних умов виявлено захисний протекторний вплив при використанні молекулярного водню з метою корекції встановлених порушень (рис. 7.5).

Дослідження впливу молекулярного водню на неферментативну фібринолітичну активність сечі в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю виявило аналогічну закономірність захисного впливу на досліджувані біохімічні процеси (рис. 7.6).

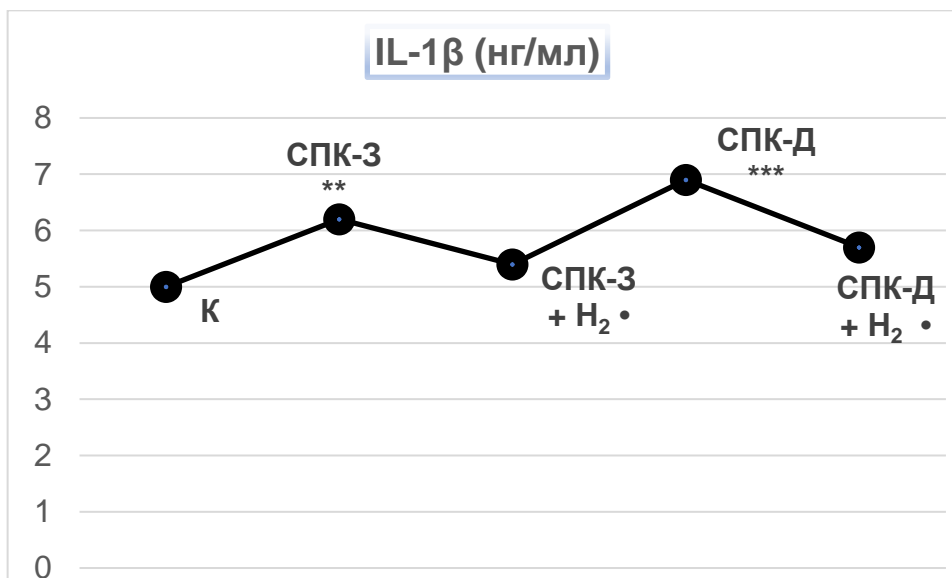


Рис. 7.1 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію інтерлейкіна-1-бета (IL-1β) в плазмі крові в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д).

Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К):

** - $p < 0.02$; *** - $p < 0.01$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

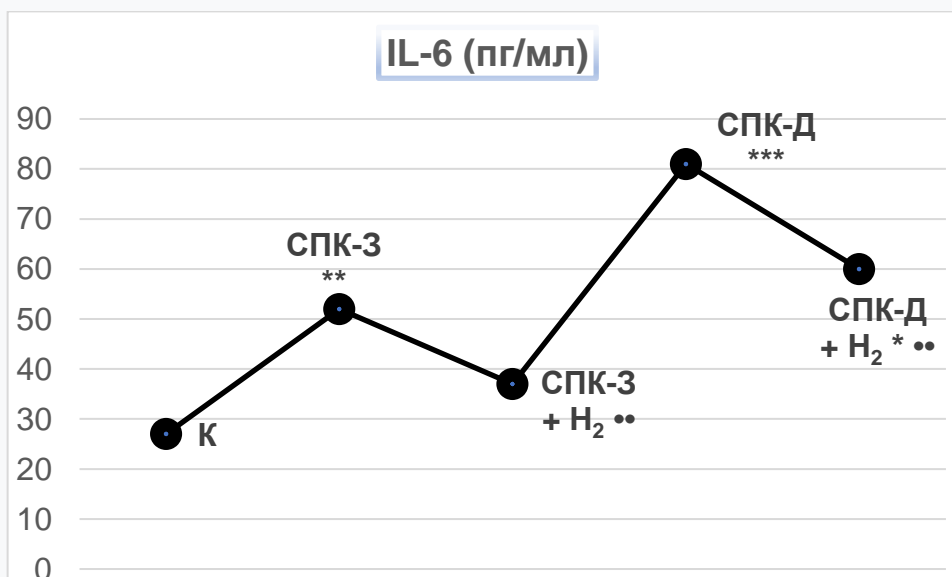


Рис. 7.2 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію інтерлейкіна-6 (IL-6) в плазмі крові в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К): * - $p < 0,05$;

** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю •• - $p < 0,02$.

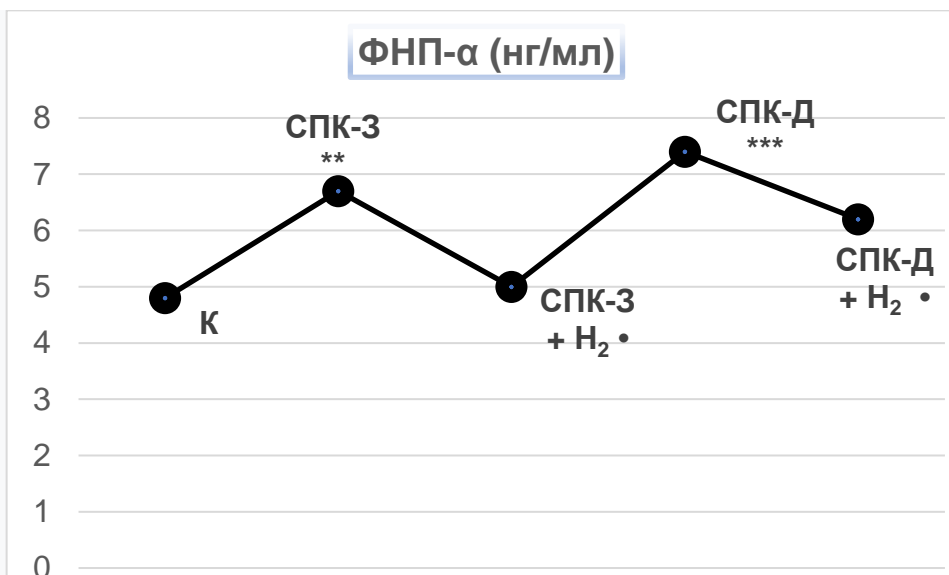


Рис. 7.3 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію фактора некрозу пухлин - альфа (ФНП-α) в плазмі крові в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К): ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

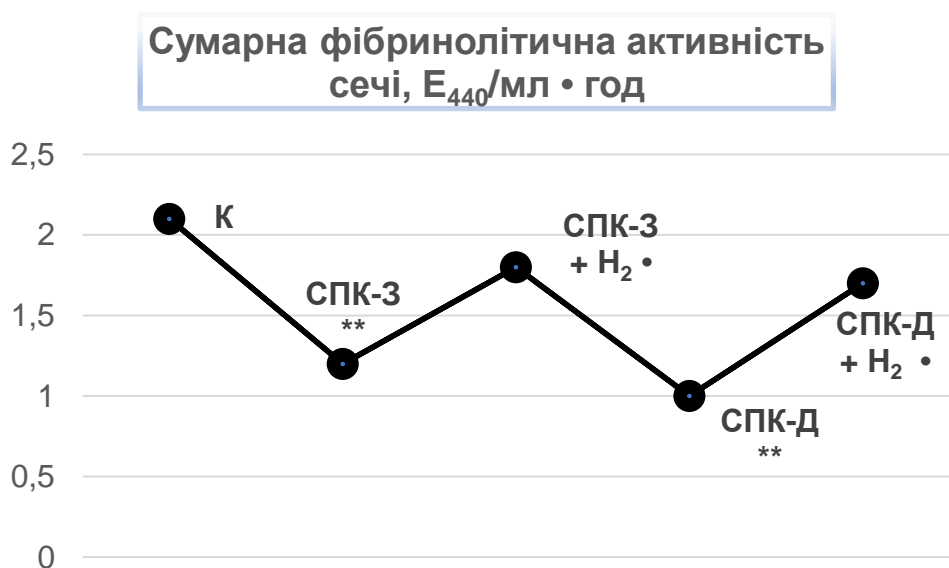


Рис. 7.4 Вплив молекулярного водню (H₂) на сумарну фібринолітичну активність сечі в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) ** - $p < 0,02$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

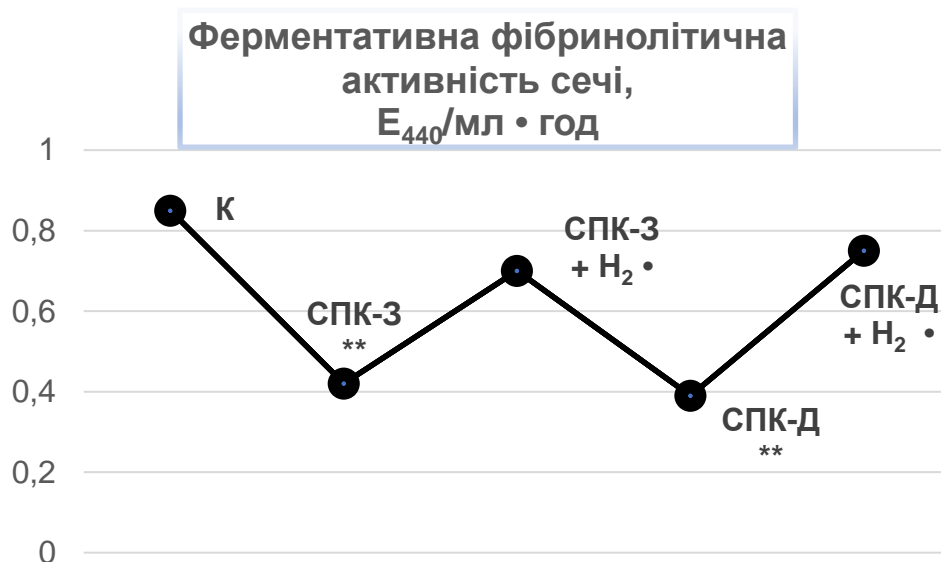


Рис. 7.5 Вплив молекулярного водню (H_2) на ферментативну фібринолітичну активність сечі в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) ** - $p < 0,02$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

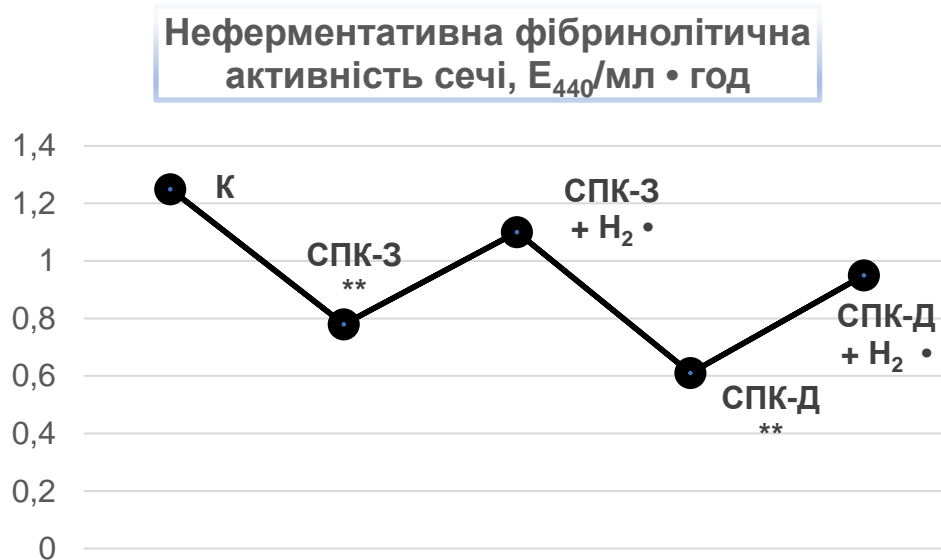


Рис. 7.6 Вплив молекулярного водню (H_2) на неферментативну фібринолітичну активність сечі в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) ** - $p < 0,02$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

На рис. 7.7 наведено результати впливу молекулярного водню на проксимальну реабсорбцію іонів натрію в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Виявлено порушення функції даного відділу ниркових каналців за умов обстеження та встановлено протекторний вплив молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона при синдромі подразненого кишечника.

Вплив молекулярного водню (рис. 7.8) на екскрецію білка в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю виявило захисний протекторний вплив із зменшенням втрат білка з сечею.

На рис. 7.9 представлено вплив молекулярного водню на загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Виявлено погіршення загального стану пацієнтів за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю та покращання їх загального стану на фоні застосування молекулярного водню.

Вплив молекулярного водню на вміст біфідум бактерій в просвіті товстого кишечника у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю наведено на рис. 7.10. Встановлення зниження вмісту зазначених дружніх бактерій за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю та їх відновлення на тлі використання молекулярного водню.

На рис. 7.11 наведено вплив молекулярного водню на вміст лакто бактерій в просвіті товстого кишечника у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Виявлено аналогічну закономірність щодо покращання вмісту досліджуваної мікрофлори.

Вплив молекулярного водню на питому електропровідність сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю (рис. 7.12) показало наростання ступеня інтоксикації із гальмуванням питомої електропровідності сироватки венозної крові при

синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю та покращання ситуації на тлі застосування молекулярного водню.

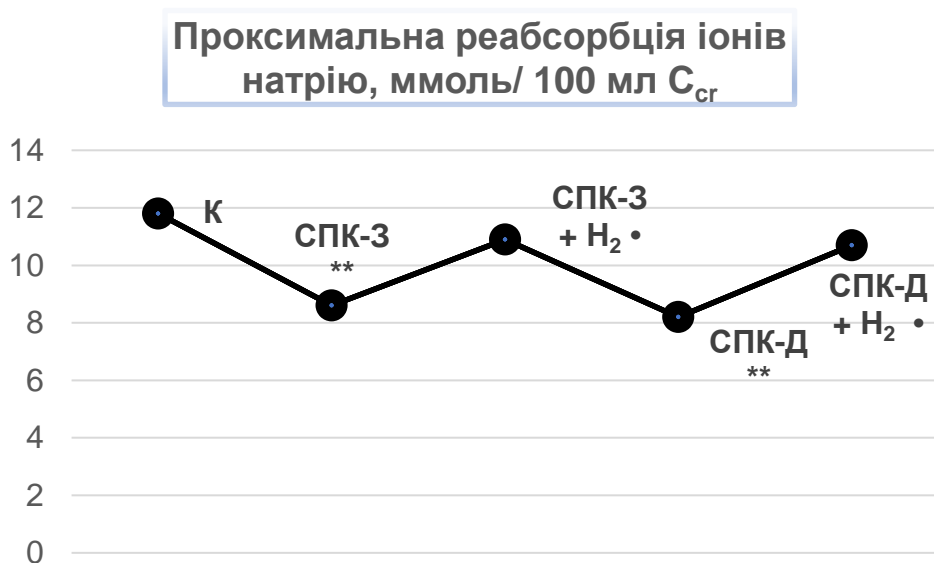


Рис. 7.7 Вплив молекулярного водню (H_2) на проксимальну реабсорбцію іонів натрію в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) ** - $p < 0,02$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

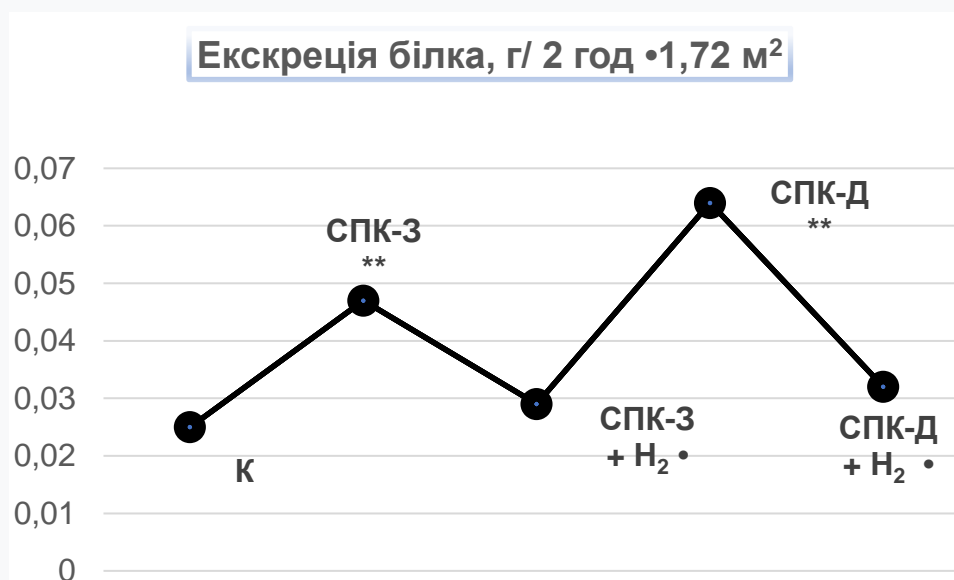


Рис. 7.8 Вплив молекулярного водню (H_2) на екскрецію білка в пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-3) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) ** - $p < 0,02$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

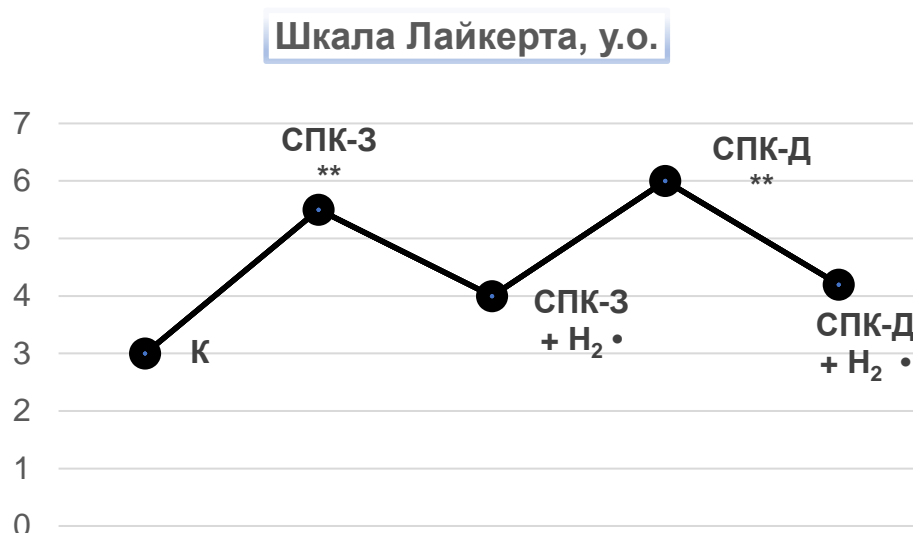


Рис. 7.9 Вплив молекулярного водню (H₂) на загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) ** - $p < 0,02$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

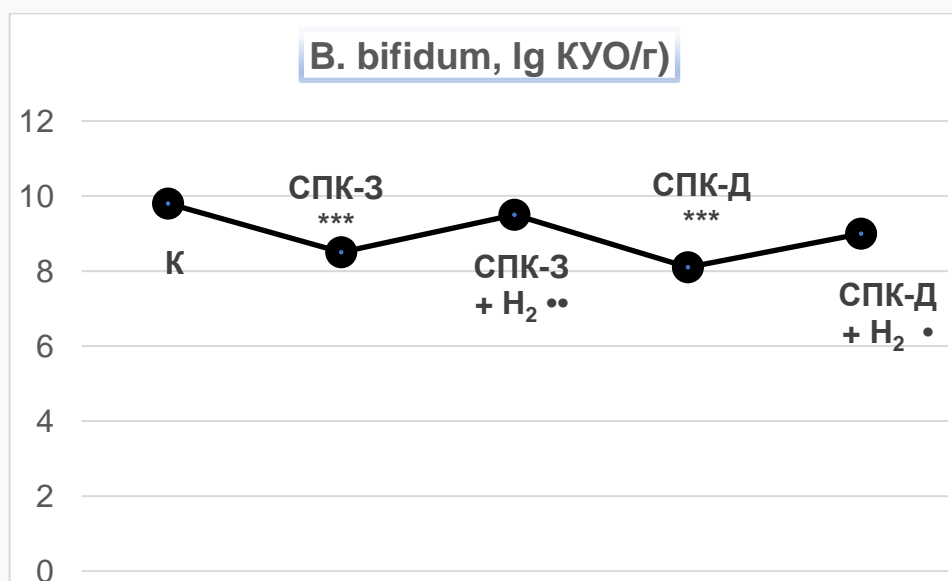


Рис. 7.10 Вплив молекулярного водню (H₂) на вміст біфідум бактерій в просвіті товстого кишечника у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) *** - $p < 0,01$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,02$.

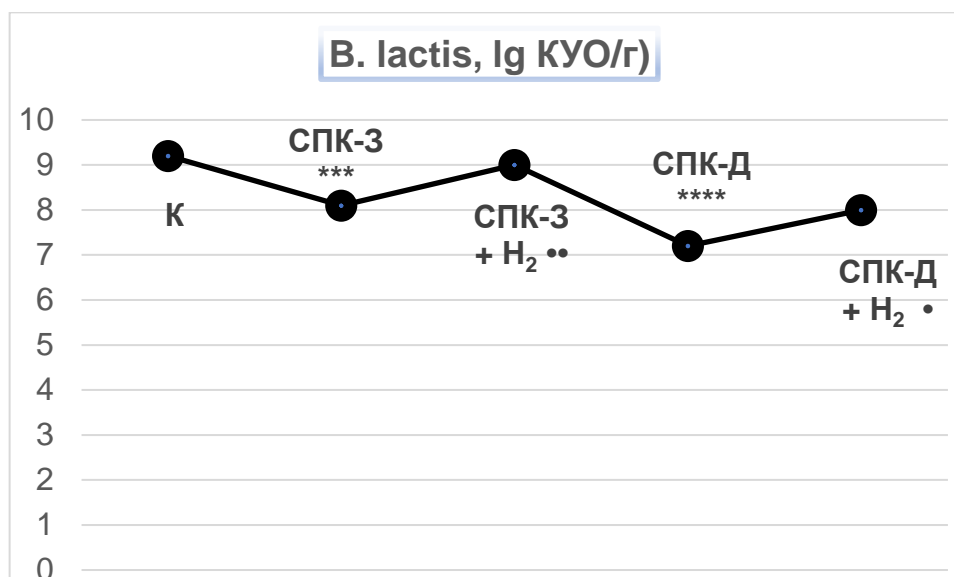


Рис. 7.11 Вплив молекулярного водню (H₂) на вміст лакто бактерій в просвіті товстого кишечника у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,02$.

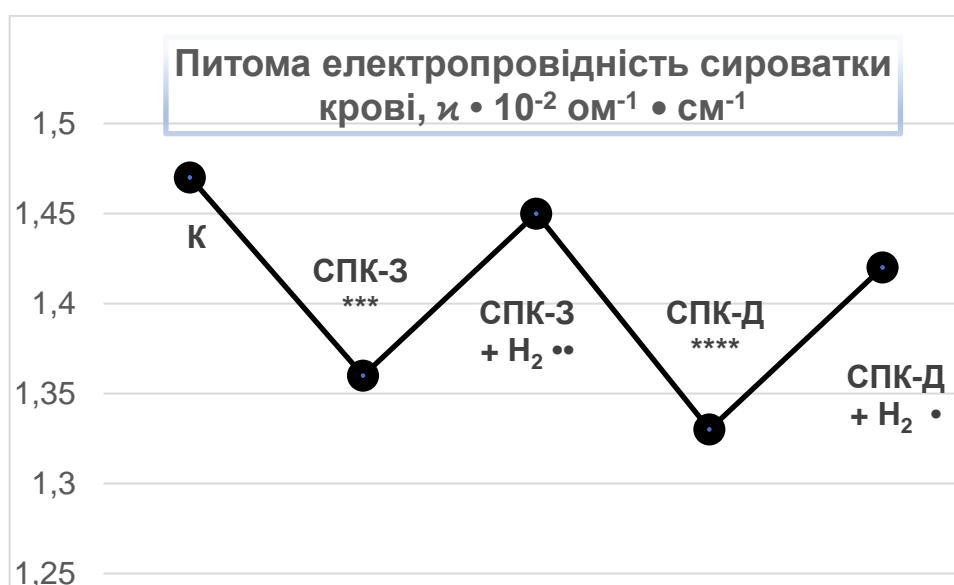


Рис. 7.12 Вплив молекулярного водню (H₂) на питому електропровідність сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,02$.

На рис. 7.13 наведено вплив молекулярного водню на концентрацію молекул середньої маси сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Виявлено наростання ступеня інтоксикації із зростанням зазначеного показника при синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю та виявлено протекторний вплив молекулярного водню за даних умов.

Дослідження впливу молекулярного водню на лейкоцитарний індекс інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю представлено на рис. 7.14. Виявлено аналогічну закономірність.

На рис. 7.15 представлено вплив молекулярного водню на концентрацію дієнових кон'югатів венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Встановлено активацію реакцій перекисного окиснення ліпідів із зростанням первинних продуктів – дієнових кон'югатів у крові та показано антиоксидантний корегувальний вплив молекулярного водню на зазначені процеси за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

На рис. 7.16 відображено вплив молекулярного водню на концентрацію малонового альдегіду венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом і діареєю. Слід відмітити аналогічну закономірність антиоксидантного корегувального впливу молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

Таким чином, протекторний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до ліквідації дисбактеріозу, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращує загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта, зменшує ступінь протеїнурії та відновлює фібринолітичну активність сечі.

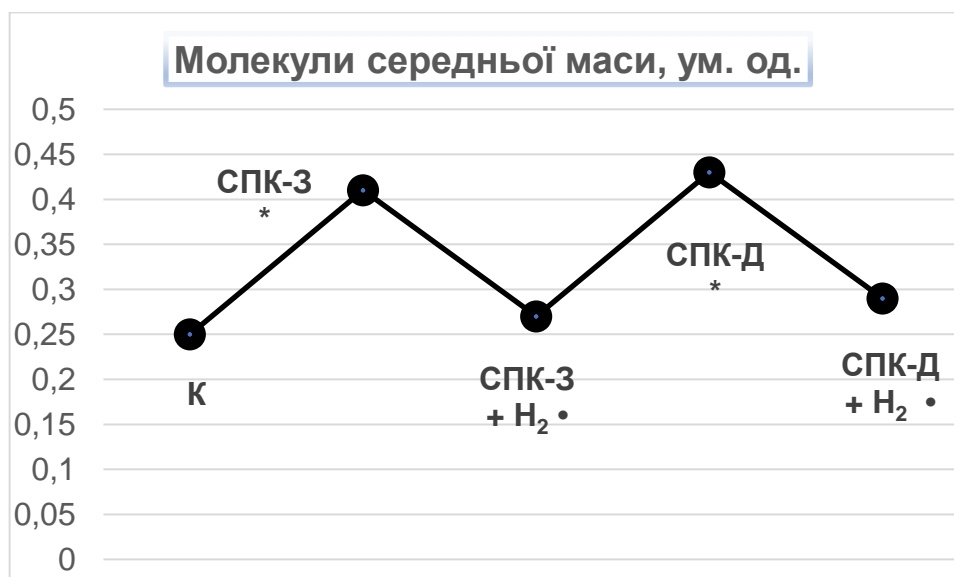


Рис. 7.13 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію молекул середньої маси сироватки венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - $p < 0,05$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

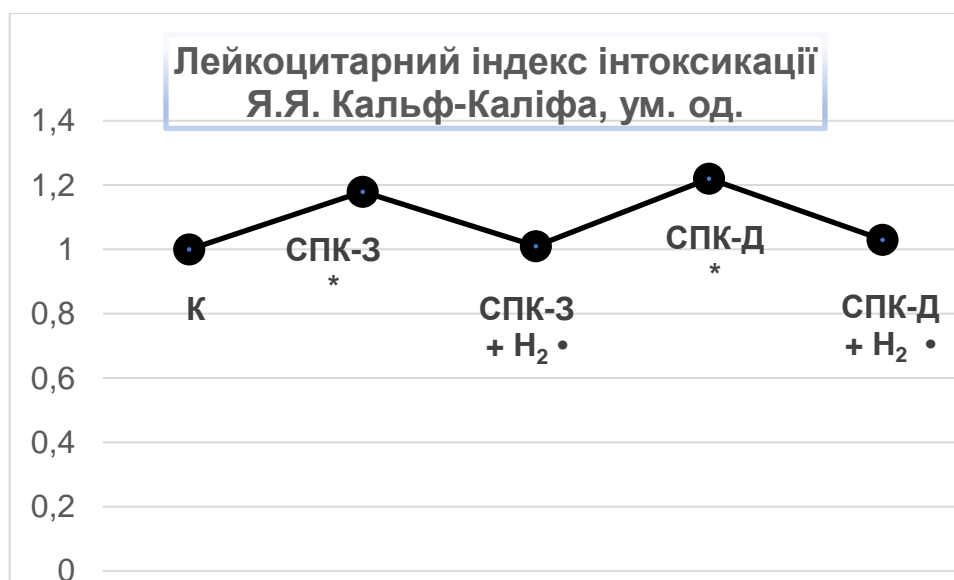


Рис. 7.14 Вплив молекулярного водню (H₂) на лейкоцитарний індекс інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - $p < 0,05$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

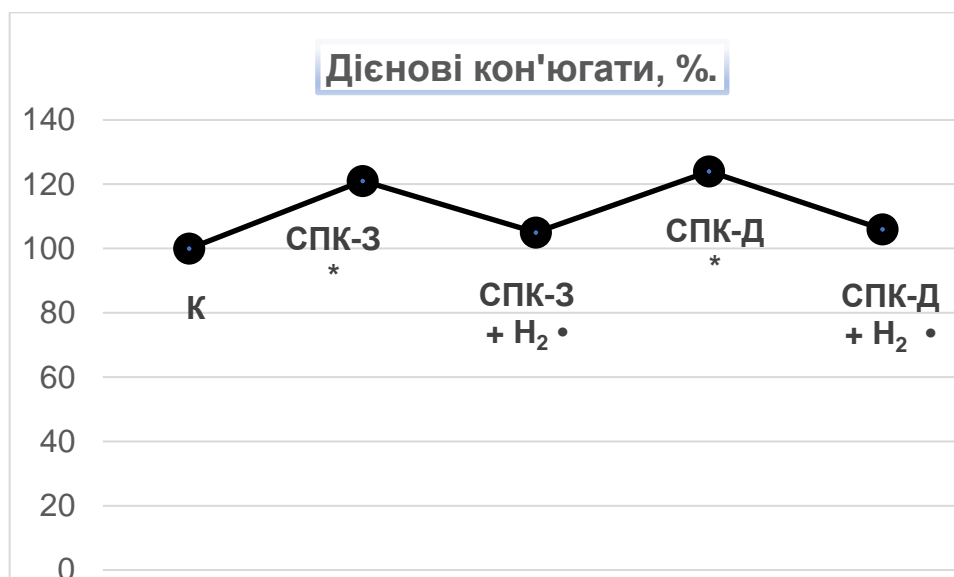


Рис. 7.15 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію дієнових кон'югатів венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - $p < 0,05$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

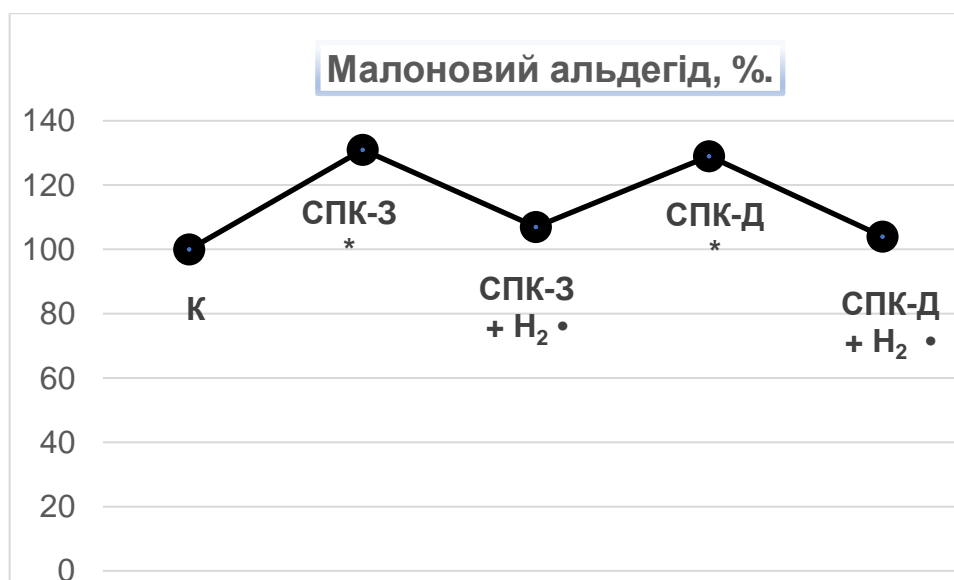


Рис. 7.16 Вплив молекулярного водню (H₂) на концентрацію малонового альдегіду венозної крові у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом (СПК-З) і діареєю (СПК-Д). Вірогідність різниць відзначено порівняно: до контролю (К) * - $p < 0,05$; до синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю • - $p < 0,05$.

Захисний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю покращує функціональний стан проксимального канальця нирок за синдрому подразненого кишечника за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриду, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєданого патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

Результати даного розділу дисертації опубліковані в наступних наукових працях:

1. Rohovyi Y, Tsitrin V, Bilooka Y, Arkchipova L, Bilookiy V. Mechanism of influence of molecular hydrogen on the function of the proximal tubule of the nephron in irritable bowel syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(2):53-62. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.02.006](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.02.006)
2. Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Патофізіологічні механізми впливу молекулярного водню на функцію нирок за синдрому подразненого кишечника. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;1-2:70-7. doi: [10.5281/zenodo.7617612](https://doi.org/10.5281/zenodo.7617612)
3. Роговий Ю.Є., Цитрін В.Я., Архіпова Л.Г., Білоока Ю.В., Білоокий В.В. Патофізіологія впливу молекулярного водню на функцію проксимального канальця за синдрому подразненого кишечника. *Матеріали Всеукраїнської наукової конференції. Перші читання присвячені проф. Д.О.Альперну: “Актуальні питання патологічної фізіології” (До 150-річчя кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Д.О.Альперна)*. Харків. 26 березня 2021 року. Харків: ХНМУ, 2021. С. 126-128.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гальмування окисно-відновного потенціалу води на кожні 59 мВ призводить до зростання кількості електронів у 10 разів. За зниження окисно-відновного потенціалу на 118 мВ, кількість електронів зростає у 100 разів, на 177 мВ – в 1000 разів, що може сприяти покращанню синтезу макроергів АТФ і, відповідно, буде позитивно впливати на головний енергозалежний процес нирок – реабсорбцію іонів натрію. Водночас, навантаження організму водою від'ємного окисно-відновного потенціалу за використання мікрогідрину призводить до активації механізму базального тону, транзиторної ішемії судин кіркової речовини нирок та гальмування клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції, проксимальної реабсорбції іонів натрію, розвитку протеїнурії. Вирішено дану проблему шляхом використання води від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем, який може проникати всередину клітин, досягати мітохондрій, легко долати бар'єри організму: гемато-енцефалічний, гемато-тироїдний, гемато-тестикулярний, гемато-кохлеарний, проникати в ділянки ішемії та набряку та виявляти антиоксидантну дію шляхом нейтралізації гідроксильного радикалу та пероксинітриту.

З'ясовано питання щодо впливу навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на показники функції нирок порівняно до індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем.

Шляхом використання лінійного та багатофакторного регресійного аналізу проведено детальний порівняльний аналіз впливу навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем на взаємозв'язки між показниками функції нирок та окисно-відновного потенціалу води та сечі.

Величини від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем (обробка препаратом мікрогідрин) та при насиченні воднем вірогідно не відрізнялися, що дало можливість оцінити вплив саме насичення воднем на досліджувані процеси. Величина окисно-відновного потенціалу сечі склала $89,8 \pm 1,46$ мВ за умов індукованого діурезу, проведеного звичайною водогінною водою з окисно-відновним потенціалом $90,4 \pm 1,45$ мВ. Окисно-відновний потенціал сечі склав $92,9 \pm 1,83$ мВ за індукованого діурезу з від'ємним окисно-відновним потенціалом води без насичення воднем із застосуванням мікрогідрину, який склав $-304,5 \pm 4,79$ мВ. Окисно-відновний потенціал сечі знижувався до $-39,9 \pm 1,28$ мВ за індукованого діурезу з від'ємним окисно-відновним потенціалом води з насиченням воднем $-297,9 \pm 5,27$ мВ, що пояснюється системним впливом даного антиоксидантного розчину з рівномірним надходженням електронів та молекулярного водню до всіх органів і систем організму.

За навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом без насичення воднем виявлено зростання величини сечовиділення, відносного діурезу, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації та екскреції білка з сечею, кліренсу безнатрієвої води за гальмування швидкості клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну, фільтраційної фракції іонів натрію, відносної реабсорбції води, проксимального транспорту іонів натрію, концентрації та екскреції креатиніну з сечею. Встановлені факти пояснюються підвищенням активності дизрегуляційного механізму базального тону судин нирок з розвитком транзиторної ішемії проксимального відділу нефрона із-за збільшення скоротливої функції серця та підвищення систолічного об'єму крові.

За навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом з насиченням воднем виявлено зростання відносної реабсорбції води, фільтраційної фракції іонів натрію та його проксимального транспорту за зниження концентрації, екскреції білка з сечею та кліренса безнатрієвої води. Діурез, відносний діурез, швидкість клубочкової фільтрації, дистальне

постачання іонів натрію та його транспорт, інтенсивність реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону, реабсорбція іонів натрію в нефроні в цілому, кліренс іонів натрію, кліренс креатиніну, концентрації іонів натрію та креатиніну в плазмі крові, концентрація іонів калію в сечі та його екскреція, екскреція іонів натрію, концентрація креатиніну в сечі та його екскреція змін не зазнавали. Дані зміни пояснюються відсутністю активації механізму базального тону за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

За навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом з насиченням воднем порівняно до навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом без насичення воднем за використання мікрогідрину виявлено зростання швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, фільтраційної фракції іонів натрію та його проксимального транспорту за зниження кліренсу безнатрієвої води розрахованого на 100 мл клубочкового фільтрату, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації та екскреції білка з сечею та концентрації креатиніну в плазмі крові. Діурез, відносний діурез, дистальне постачання іонів натрію та його транспорт, інтенсивність реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону, реабсорбція іонів натрію в нефроні в цілому, кліренс іонів натрію, кліренс безнатрієвої води, концентрація іонів натрію в плазмі крові, концентрація іонів калію в сечі та його екскреція, концентрація іонів натрію в сечі та екскреція іонів натрію, екскреція креатиніну з сечею змін не зазнавали. Виявлені зміни також пояснюються відсутністю активації механізму базального тону за рахунок високої проникності молекулярного водню, його антиоксидантною дією на гідроксильний радикал і пероксинітрит та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин з покращанням їх енергетичного забезпечення, а не тільки серця.

Кореляційний аналіз виявив цілу низку кореляційних залежностей між показниками функції нирок та окисно-відновними потенціалами води і сечі за умов індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем на функціональний стан нирок. Так, діурез позитивно корелював із швидкістю клубочкової фільтрації, був зв'язаний позитивним кореляційним зв'язком з відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію. Швидкість клубочкової фільтрації позитивно вірогідно корелювала з відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію. Відносна реабсорбція води була зв'язана позитивною кореляційною залежністю з проксимальним транспортом іонів натрію. Водночас проксимальний транспорт іонів натрію негативно корелював з окисно-відновним потенціалом води з насиченням воднем, якою проводили водне навантаження. Проксимальний транспорт іонів натрію позитивно корелював з окисно-відновним потенціалом сечі. Концентрація білка в сечі була зв'язана позитивною кореляційною залежністю з його екскрецією. Окисно-відновний потенціалом води з насиченням воднем негативно корелював зі швидкістю клубочкової фільтрації, а окисно-відновний потенціал сечі був зв'язаний зі швидкістю клубочкової фільтрації позитивною кореляційною залежністю. Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем негативно корелював з величиною діурезу, а окисно-відновний потенціал сечі був зв'язаний з діурезом позитивною кореляційною залежністю. Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем негативно корелював з відносною реабсорбцією води, а окисно-відновний потенціал сечі був зв'язаний з відносною реабсорбцією води позитивною кореляційною залежністю. Окисно-відновний потенціал води з насиченням воднем негативно корелював з окисно-відновним потенціалом сечі. Результати кореляційного та регресійного аналізів також підтверджують відсутність активації механізму базального тонузу за

рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Приймаючи на увагу факт, що сили кореляційного зв'язку за величиною коефіцієнта кореляції можуть бути слабкими (від 0,01-0,29), середньої сили (від 0,30 до 0,69) та сильними (від 0,70 до 0,99), за результатами нашого дослідження із 16 виявлених кореляційних залежностей: 15 були сильними і 1 кореляційний зв'язок був середньої сили. Наведені графіки регресійного аналізу між діурезом, швидкістю клубочкової фільтрації, відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування підтверджують відсутність активації механізму базального тону за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Наведені графіки регресійного аналізу між швидкістю клубочкової фільтрації, відносною реабсорбцією води, проксимальним транспортом іонів натрію, окисно-відновним потенціалом води та сечі за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування також підтверджують відсутність активації механізму базального тону за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Представлені графіки регресійного аналізу між швидкістю клубочкової фільтрації, концентрацією та екскрецією білка з сечею, діурезом, окисно-відновним потенціалом води та сечі за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на

гіпонатрієвому раціоні харчування також підтверджують відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Наведені графіки регресійного аналізу між відносною реабсорбцією води, діурезом, окисно-відновним потенціалом води та сечі за умов водного індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням молекулярним воднем у інтактних щурів на гіпонатрієвому раціоні харчування також доводять відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Наведений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування також підтверджують відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Продемонстрований багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, діурезом та швидкістю клубочкової фільтрації при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з додатковим насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування також доводить відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Продемонстрований багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, прокси-

мальним транспортом іонів натрію та швидкістю клубочкової фільтрації при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем за гіпонатрієвого раціону харчування підтверджує відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця. Представлений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, діурезом та проксимальним транспортом іонів натрію при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем підтверджує відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин.

Представлений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, відносною реабсорбцією води та швидкістю клубочкової фільтрації за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем за гіпонатрієвого раціону харчування та наведений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між окисно-відновним потенціалом сечі, відносною реабсорбцією води та діурезом за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем також підтверджують відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця. Представлений багатофакторний регресійний аналіз між швидкістю клубочкової фільтрації, відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом іонів натрію при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем та продемонстрований багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між діурезом, відносною реабсорбцією води та проксимальним транспортом

іонів натрію за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем також підтверджують відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин.

Наведений багатофакторний регресійний аналіз достовірних корелятивних зв'язків між діурезом, швидкістю клубочкової фільтрації та проксимальним транспортом іонів натрію при навантаженні водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем за умов гіпонатрієвого раціону харчування також підтверджують відсутність активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Таким чином, відсутність гальмування окисно-відновного потенціалу сечі за умов індукованого діурезу, проведеного водою від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем вказує на використання електронів для потреб метаболізму, переважно серцем експериментальних тварин, ймовірно для синтезу АТФ. Встановлені факти гальмування клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію пояснюються підвищенням активності дизрегуляційного механізму базального тонузу судин нирок із-за збільшення скоротливої функції серця та підвищення систолічного об'єму крові. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію за даних умов зумовлені зменшенням фільтраційного завантаження на каналцевий відділ нефрону. Зростання концентрації та екскреції білка зумовлене розвитком транзиторної ішемії проксимального відділу нефрона із-за зростання базального тонузу судин кіркової ділянки нирок. Встановлені факти, за навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом з насиченням воднем, зростання відносної реабсорбції води, фільтраційної фракції іонів натрію та його проксимального транспорту за зниження концентрації та екскреції білка з сечею пояснюються відсутністю

активації механізму базального тону, оскільки за рахунок високої проникності молекулярного водню, постачання електронів відбувається ймовірно до всіх органів і тканин, а не тільки до серця (рис. 8.1).



Рис. 8.1. Відсутність активації дизрегуляційного механізму базального тону судин кіркової речовини нирок за водного індукованого діурезу від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем порівняно до від'ємного окисно-відновного потенціалу без насичення воднем за використання мікрогідрину. $\downarrow T_p Na^+$ - зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію, $\downarrow C_{cr}$ - зниження швидкості клубочкової фільтрації, $\uparrow E_{pr}$ - підвищення екскреції білка.

Крім того, дане припущення підтверджується гальмуванням окисно-відновного потенціалу сечі. Встановлені факти, за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням воднем порівняно до навантаження водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом без насичення воднем, зростання швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, фільтраційної фракції іонів натрію та його

проксимального транспорту за зниження концентрації та екскреції білка з сечею та концентрації креатиніну в плазмі крові також пояснюються відсутністю активації механізму базального тонузу за рахунок високої проникності молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин, а не тільки до серця.

Використання вдосконаленої протонно-обмінної мембрани PEM/SPE, яка одночасно є твердим полімерним електролітом у генераторі нового покоління Blue Water 900 (Корея) дало можливість отримати антиоксидантний розчин молекулярного водню з концентрацією H_2 : 0,9-1,2 ppm, та окиснювально-відновним потенціалом від -100 до -350 мВ. H_2 сильний антиоксидант у 170 разів ефективніший за аскорбінову кислоту, допомагає організму виробляти власні антиоксиданти. Причому, на відміну від інших антиоксидантів, H_2 має унікальну властивість проникнення в ділянки набряку, ішемії, в середину клітини, мітохондрії, клітинне ядро та інші органели клітини.

Поліуричну стадію сулемової нефропатії можна розцінювати як розвиток дизрегуляційного патологічного процесу з вторинним або навіть третинним пошкодженням проксимального відділу нефрону як наслідок надмірного накопичення іонів натрію в крові, розвитком гіперосмії, збільшенням АДГ та зростанням впливу факторів з вазодилататорним механізмом дії таких як ПГЕ₂, NO, α -ПНУГ, що призводить до розвитку реперфузійного синдрому “no-reflow” у цей період через 72 год після введення дихлориду ртуті в умовах гіпонатрієвого раціону. В цих умовах антиоксидантний вплив навантаження водою з насиченням молекулярним воднем призводить до зменшення втрат іонів натрію за рахунок поліпшення його реабсорбції та β_2 -мікроглобуліну в проксимальному каналці, що обумовлено вибірковою антиоксидантною активністю молекулярного водню з нейтралізації гідроксильного радикалу та пероксинітриду. Цими ж властивостями молекулярного водню зумовлено зниження перекисного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок, ступеня його пошкодження зі

збільшення співвідношення K^+/Na^+ та зменшення ступеня набряку. Поліпшення стану проксимального відділу нефрону зі збільшенням продукції урокінази призвели до зростання сумарної, ферментативної фібринолітичної активності в кірковій речовині нирок за рахунок антиоксидантного впливу навантаження водою з насиченням молекулярним воднем на поліуричній стадії сулемової нефропатії при розвитку синдрому no-reflow [140, 96, 119].

Поліпшення активності сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок зумовлене збільшенням доставки електронів за рахунок негативного окисно-відновного потенціалу та вибіркоким антиоксидантним впливом молекулярного водню. Ефективний протинабряковий вплив молекулярного водню на рівні 7 шарів нирки обумовлено крім вищеперелічених властивостей також високою проникною здатністю та відсутністю заряду H_2 . В результаті проведених досліджень запропоновано точки впливу H_2 щодо розриву великого вадного кола.

Пошкодження проксимального каналця \rightarrow зниження сумарної та ферментативної фібринолітичної активності, пригнічення проксимальної реабсорбції іонів натрію \rightarrow активація РААС, зниження клубочкової фільтрації, інтоксикація, активація ПОЛ (антиоксидантний вплив H_2) \rightarrow затримка іонів натрію в організмі, зростання рівня АДГ та дії факторів з вазодилататорним механізмом: ПГЕ₂, ВІП, α -ПНУГ, NO, синдром no-reflow (антиоксидантна дія H_2) \rightarrow пригнічення проксимальної реабсорбції іонів натрію, β_2 -мікроглобуліну, зниження активності СДГ у кірковій речовині нирок \rightarrow набряк 7 шарів нирки (протинабрякова дія H_2) \rightarrow активація ПОЛ, зниження співвідношення K^+/Na^+ у кірковій речовині нирки \rightarrow пошкодження проксимального каналця (рис. 8.2).

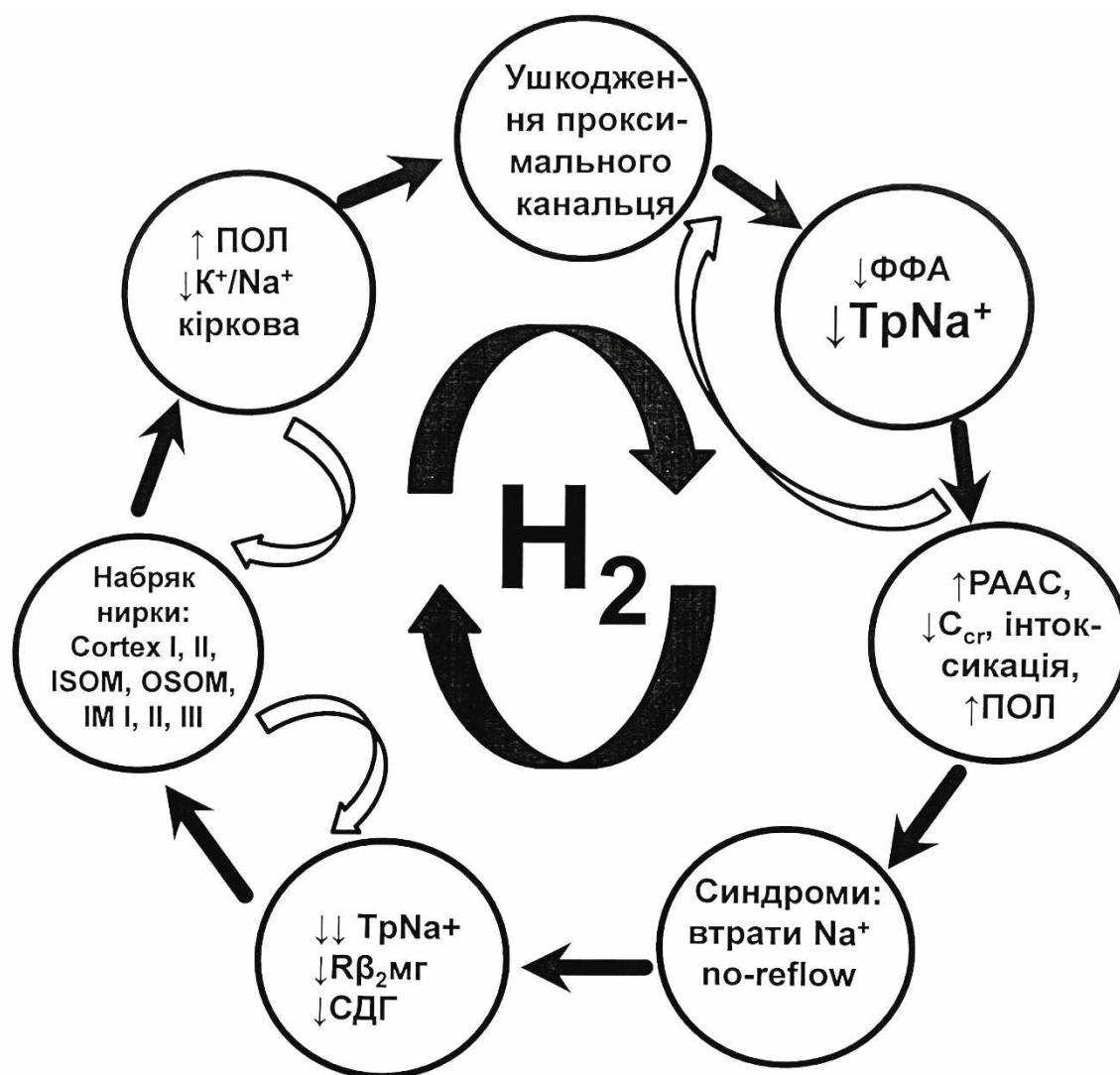


Рис. 8.2. Розрив великого та малих водних кіл ушкодження проксимального відділу нефрону на поліурічній стадії сулемової нефропатії через 72 год після введення дихлориду ртуті у щурів гіпонатрієвої групи при розвитку синдрому no-reflow з використанням антиоксидантних властивостей молекулярного водню (H_2). $\downarrow\downarrow$ Тр Na^+ - суттєве зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію, $\downarrow R\beta_2$ мг - зниження реабсорбції бета-2-мікроглобуліну, \downarrow СДГ - зниження активності сукцинат-дегідрогенази в кірковій речовині нирок, $\downarrow C_{cr}$ - зниження швидкості клубочкової фільтрації, \uparrow РААС - підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, \downarrow СФА, \downarrow ФФА - зниження сумарної та ферментативної фібринолітичної активності в кірковій речовині нирок, $\downarrow K^+/Na^+$ - зниження співвідношення вмісту іонів калію до іонів натрію в кірковій речовині нирок.

Використання H_2 також може сприяти розриву сформованих і малих вадних кіл [134, 143, 144]. Пошкодження проксимального каналця \rightarrow гальмування сумарної та ферментативної фібринолітичної активності, зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію \rightarrow активація РААС, гальмування клубочкової фільтрації, інтоксикація, активація ПОЛ (антиоксидантна дія H_2) \rightarrow пошкодження проксимального каналця (розрив першого малого вадного кола).

Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію, β_2 -мікроглобуліну, зниження активності СДГ у кірковій речовині нирок, набряк 7 ділянок нирки (протинабрякова дія молекулярного водню та розрив другого малого вадного кола). Активація ПОЛ (антиоксидантна дія H_2), зниження співвідношення K^+/Na^+ у кірковій речовині нирки \rightarrow набряк 7 шарів нирки (розрив третього малого вадного кола) \rightarrow активація ПОЛ.

Ушкодження проксимального каналця за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості підтверджено розвитком протеїнурії каналцевого типу, гальмуванням активності сукцинатдегідрогенази в цьому відділі нефрона. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних та енергопротекторних властивостей покращує стан проксимального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в цьому відділі нефрона. Виявлені більш суттєві порушення реабсорбції іонів натрію в дистальному каналці за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості зумовлене тим, що реабсорбція в проксимальному відділі нефрону є менш енергозалежною порівняно з дистальним каналцем, так як в останньому виявлена більш висока активність ферментів циклу Кребса, зокрема сукцинатдегідрогенази та вміст мітохондрій. Крім того, в клітинах товстої висхідної частини петлі нефрону виявлена максимальна активність Na^+-K^+-ATP -ази, відносна щільність розподілу якої у дистальних кіркових каналцях і мозковому

сегменті висхідного коліна петлі нефрону майже в чотири рази вища ніж у проксимальному відділі нефрону.

Зростання рівня фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, лізису азоколагену, азоальбуміну, азоказеїну та продуктів перекисного окиснення ліпідів малонового альдегіда і дієнових кон'югат зумовлені розвитком процесів запалення за гострої гемічної гіпоксії, які зумовлюють ушкодження каналцевого відділу нефрона. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки і організм в цілому та зменшує рівень вищеперерахованих параметрів [185].

В результаті проведених досліджень запропоновано точки впливу H_2 щодо розриву великого вадного кола за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

Гостра гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості → енергодефіцит (енергопротекторний вплив H_2) та альтерація нирок на фоні високого рівня клубочкової фільтрації та фільтраційного навантаження на каналці нефрону іонами натрію за зростання в плазмі крові прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин альфа (протизапальний вплив H_2) → гальмування істотно енергозалежної дистальної реабсорбції іонів натрію та розвиток проксимальної каналцевої протеїнурії із зростанням екскреції білка → синдром втрати іонів натрію з сечею з активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи → зростання концентрації іонів калію в сечі за рахунок калійуретичного впливу альдостерону та наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази (енергопротекторний вплив H_2) → подальша гіпоксична активація перекисного окиснення ліпідів в мозковій речовині нирок із зростанням вмісту дієнових кон'югат та зростання вмісту малонового альдегіду в мозковій речовині нирок (антиоксидантний вплив H_2) → наростання

ушкодження проксимального каналця → збільшення патогенного впливу на нирки гострої гемічної гіпоксії (рис. 8.3). Крім того, молекулярний водень забезпечував і розрив малих вадних кіл за гострої гемічної гіпоксії [185].

Синдром втрати іонів натрію з сечею з активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи → зростання концентрації іонів калію в сечі за рахунок калійуретичного впливу альдостерону та наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази (розрив першого малого вадного кола за допомогою H_2) → наростання синдрому втрати іонів натрію з сечею.

Зростання концентрації іонів калію в сечі за рахунок калійуретичного впливу альдостерону та наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази (розрив другого малого вадного кола за рахунок впливу H_2) → подальша гіпоксична активація перекисного окиснення ліпідів в мозковій речовині нирок із зростанням вмісту дієнових кон'югат та зростання вмісту малонового альдегіду в мозковій речовині нирок → подальше наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази.

Гіпоксична активація перекисного окиснення ліпідів в мозковій речовині нирок із зростанням вмісту дієнових кон'югат та зростанням вмісту малонового альдегіду в мозковій речовині нирок (розрив третього малого вадного кола за рахунок антиоксидантного впливу H_2) → наростання ушкодження проксимального каналця → подальша гіпоксична активація перекисного окиснення ліпідів в мозковій речовині нирок.

Уведення 2, 4 – динітрофенолу зумовлювало зниження рівня АТФ у ниркових каналцях у середньому у 2 рази за рахунок розщеплення окиснення і фосфорилювання. Дефіцит АТФ викликав активацію

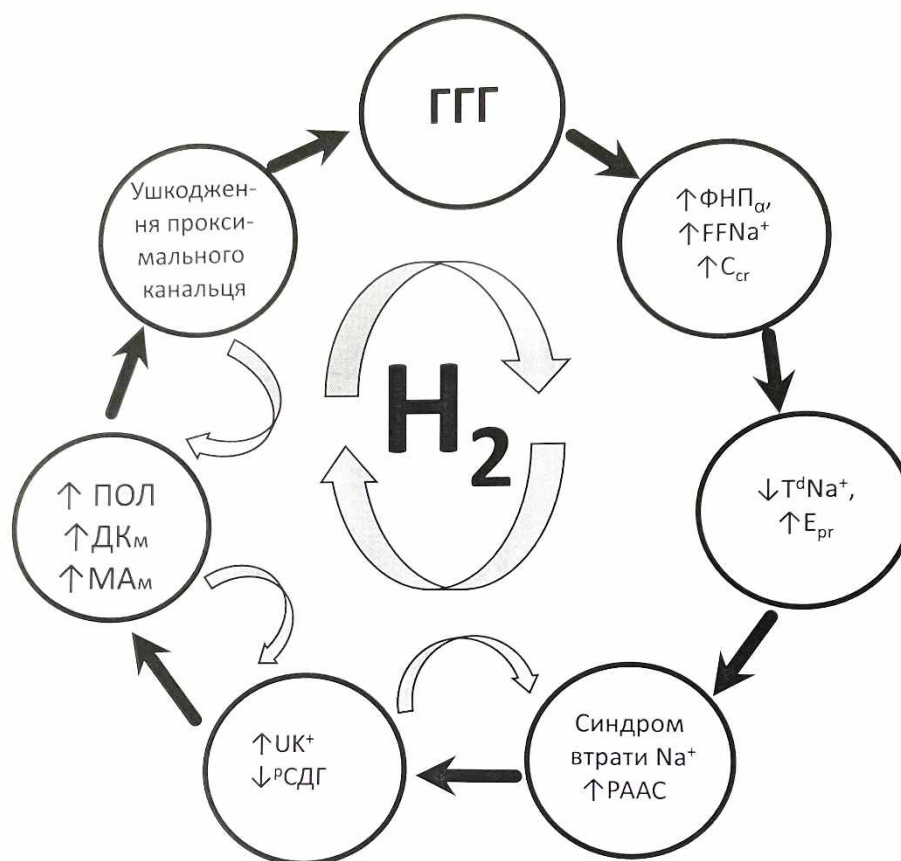


Рис. 8.3. Розрив великого та малих вадних кіл ушкодження проксимального відділу нефрону за гострої гемічної гіпоксії (ГГГ) середнього ступеня тяжкості через 2 год після введення нітриту натрія у щурів гіпонатрієвої групи з використанням антиоксидантних властивостей молекулярного водню (H_2). ↑ФНП_α- підвищення рівня фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові, ↑E_{pr} – зростання екскреції білка, ↓T^dNa⁺ - зниження дистальної реабсорбції іонів натрію, ↓PСДГ – зниження активності сукцинат-дегідрогенази в проксимальному відділі нефрона, ↑C_{cr}- зберігання високого рівня швидкості клубочкової фільтрації, ↑FFNa⁺- зберігання високого рівня фільтраційної фракції іонів натрію, ↑РААС - підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ↑UK⁺- зростання концентрації іонів калію в сечі, ↑ПОЛ – активація перекисного окиснення ліпідів, ↑ДК_м – зростання вмісту дієнових кон'югат в мозковій речовині нирок, ↑МА_м- зростання вмісту малонового альдегіду в мозковій речовині нирок.

перекисного окиснення ліпідів та білків, що призводило до порушення головного енергозалежного процесу ниркових каналців – реабсорбції іонів натрію. Ушкодження бар'єрів кишечника на фоні енергодефіциту призводило до транслокації ендотоксину з просвіту кишечника в кров, який зумовлював додаткові реакції ушкодження ниркових каналців із зростанням прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-1-бета, інтерлейкіну -6 та підтверджено зростанням окисно модифікованих білків, дієнових кон'югат, малонового альдегіду в кірковій ділянці нирок.

Окиснення білків під дією активних форм кисню з утворенням альдегідо- чи кетогруп є однією із адаптаційних систем і стимулює активацію мультикаталітичних протеаз, що вибірково руйнують окиснені протеїни. При надмірному утворенні активних форм кисню, зокрема при окисдатовному стресі, модифікація білків завершується утворенням кислих груп білків, що свідчить про глибоке порушення рівноваги про- й антиоксидантної системи.

Молекулярний водень за рахунок своїх антиоксидантних властивостей виявляв захистні цитопротекторні впливи на каналці нирок, що призводило до зниження окисно модифікованих білків, дієнових кон'югат, малонового альдегіду в кірковій ділянці нирок порівняно зі значенням при інтоксикації 2,4-динітрофенолом [181, 185].

Гальмування транспорту іонів натрію в проксимальному відділі нефрону внаслідок гіпоксичного впливу викликало активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Це зумовлювало зниження біохімічної активності в клітинах каналців, що відображалось в зменшеннях проявів активності сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних каналцях. Процес реабсорбції в проксимальному відділі нефрону є менш енергозалежним порівняно з дистальним каналцем, так як в останньому виявлена більш висока активність ферментів циклу Кребса, зокрема сукцинатдегідро-

генази в мітохондріях клітин. Крім того, в клітинах товстої висхідної частини петлі нефрону виявлена максимальна активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФ-ази}$, відносна щільність розподілу якої у дистальних кіркових каналцях і мозковому сегменті висхідного коліна петлі нефрону майже в чотири рази вища ніж у проксимальному відділі нефрону. Внаслідок цього, саме в цих відділах нефрону виявлені більш істотні гістоензимохімічні зміни за даного патологічного процесу із домінуючою дисфункцією дистального відділу нефрону. Активація ренін-ангіотензинової системи в результаті ушкодження проксимального відділу нефрону за умов гострої тканинної гіпоксії ймовірно зумовлює збільшення втрати іонів калію з сечею із-за активації калійуретичного впливу альдостерону та зумовила зниження величини діурезу.

Молекулярний водень за рахунок своїх антиоксидантних властивостей виявляв захистні цитопротекторні впливи на зазначені процеси нирок [210, 211, 55], крім того він виявляв системний вплив, що підтверджено зниженням окисно-відновного потенціалу сечі до від'ємних значень.

В результаті проведених досліджень запропоновано точки впливу H_2 щодо розриву великого вадного кола за розщеплення окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії щурів [168].

Розщеплення окиснення і фосфорування \rightarrow зростання в плазмі крові прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну -1-бета, інтерлейкіну -6 (протизапальний вплив H_2) \rightarrow гальмування істотно енергозалежної дистальної реабсорбції іонів натрію та розвиток проксимальної каналцевої протеїнурії із зростанням екскреції білка \rightarrow синдром втрати іонів натрію з сечею з активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із зниженням діурезу \rightarrow зростання концентрації іонів калію в сечі за рахунок калійуретичного впливу альдостерону та наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази (енергопротекторний вплив H_2) \rightarrow подальша гіпоксична активація

перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у кірковій речовині нирок із зростанням вмісту дієнових кон'югат та зростанням вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині нирок (антиоксидантний вплив H_2) → наростання ушкодження проксимального каналця → збільшення патогенного впливу на нирки розщеплення окиснення і фосфорування (рис. 8.4). Крім того, молекулярний водень забезпечував і розрив малих вадних кіл за розщеплення окиснення і фосфорування.

Синдром втрати іонів натрію з сечею з активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зниженням діурезу → зростання концентрації іонів калію в сечі за рахунок калійуретичного впливу альдостерону та наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази (розрив першого малого вадного кола за допомогою H_2) → наростання синдрому втрати іонів натрію з сечею.

Зростання концентрації іонів калію в сечі за рахунок калійуретичного впливу альдостерону та наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази (розрив другого малого вадного кола за рахунок впливу H_2) → подальша гіпоксична активація перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у кірковій речовині нирок із зростанням вмісту дієнових кон'югат та зростанням вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині нирок → подальше наростання ушкодження проксимального каналця із гальмуванням в ньому активності сукцинатдегідрогенази.

Гіпоксична активація перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у кірковій речовині нирок із зростанням вмісту дієнових кон'югат та зростанням вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині

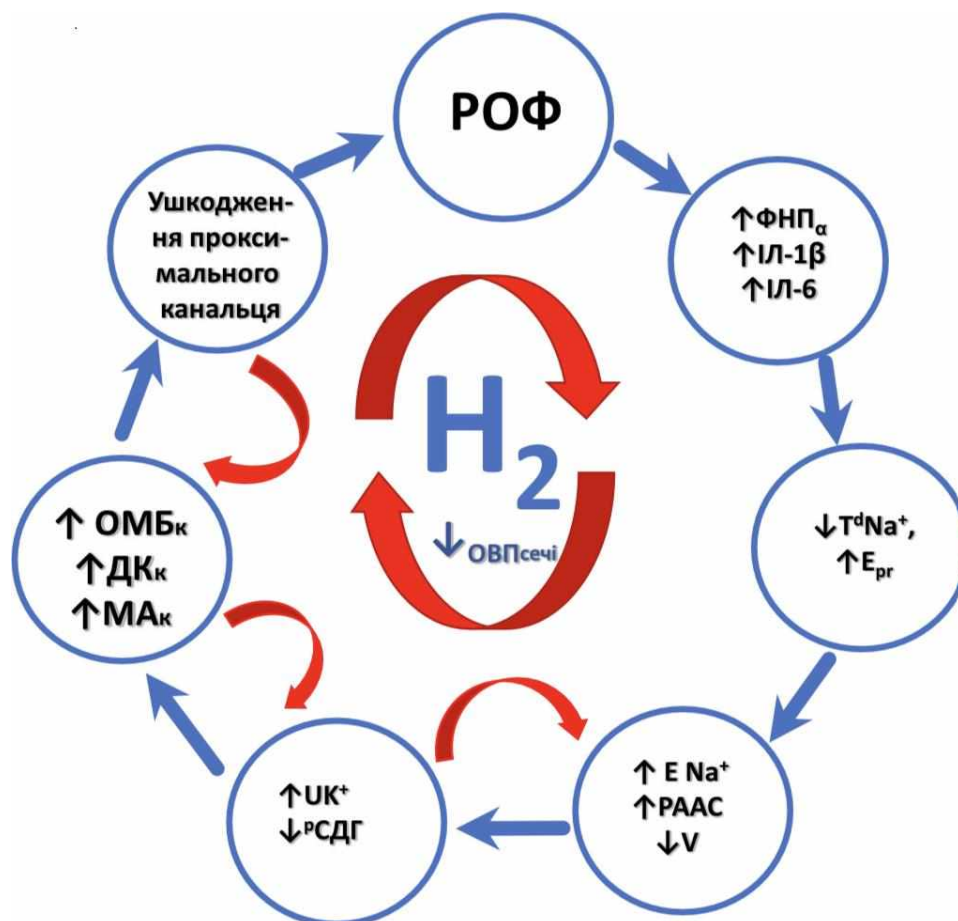


Рис. 8.4. Розрив великого та малих вадних кіл ушкодження проксимального відділу нефрону за тканинної гіпоксії у середньостійких щурів із-за розщеплення окиснення і фосфорування (РОФ) з використанням антиоксидантних, енергетичних та протизапальних властивостей молекулярного водню (H_2).

↑ФНП $_{\alpha}$ – підвищення рівня фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові, ↑ІЛ-1 β – підвищення інтерлейкіну -1-бета в плазмі крові, ↑ІЛ-6 – підвищення інтерлейкіну -6 в плазмі крові, ↑E $_{pr}$ – підвищення екскреції білка, ↑ENa $^{+}$ – підвищення екскреції іонів натрію, ↑UK $^{+}$ – підвищення концентрації іонів калію в сечі, ↑РААС – активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ↓V – зниження величини діурезу, ↓РСДГ – зниження активності сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрону, ↓ОВП $_{сечі}$ – зниження окисно-відновного потенціалу сечі до від’ємних величин, ↓T d Na $^{+}$ – зниження дистальної реабсорбції іонів натрію, ↑ОМБ $_k$ – підвищення окисної модифікації білків у кірковій речовині нирок, ↑ДК $_k$ – підвищення дієнових кон’югат у кірковій речовині нирок, ↑МА $_k$ – підвищення малонового альдегіду в кірковій речовині нирок.

нирок (розрив третього малого вадного кола за рахунок антиоксидантного впливу H_2) → наростання ушкодження проксимального каналця → подальша гіпоксична активація перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у кірковій речовині нирок із зростанням вмісту дієнових кон'югат та зростанням вмісту малонового альдегіду.

Протекторна дія молекулярного водню реалізується за рахунок його високої проникності та здатності знешкоджувати гідроксильний радикал і пероксинітрит шляхом зменшення проявів хронічного стресу, істотних психогенних дезадаптацій, реакції тривоги, що гальмувало гіперплазію клітин APUD системи (ЕС-ентерохромафінних, Мо- клітин), які менше виділяли біологічно активних речовин: серотоніну, мотиліну, субстанції Р. Відповідно не виникала гіперфункція та розвиток локального запального процесу з розладами бар'єрної функції кишечника. Що не призводило до зростання прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну- 1β , інтерлейкіну - 6 . Відповідно, не виникала гіперфункція товстого кишечника його енергодефіцит, посилене використання *B.Bifidum*, *B.Lactis* для забезпечення процесів регенерації епітелію кишечника. Із-за відсутності зниження рівня *B.Bifidum*, *B.Lactis* не розвивався дисбактеріоз та не відбувалося збільшення концентрацій ліпополісахариду, активації перекисного окиснення ліпідів. У результаті чого, ліпополісахарид не взаємодіяв з рецептором CD_{14} та Toll-like рецептором 4 типу (TLR_4) на моноцитах (макрофагах), які не інфільтрували стінку кишечника, що ймовірно не призводило до утворення інфламасоми (англ. inflammasome від англ. Inflammation - запалення) – мультипротеїнового комплексу, який відповідає за активацію запальної відповіді. Інфламасома сприяє дозріванню і секреції прозапальних цитокінів інтерлейкіну- 1β та інтерлейкіну 18 . Внаслідок цих процесів не розвивався піроптоз - особливий вид програмованої клітинної загибелі. Гальмування зазначених процесів не призводило до ушкодження проксимального каналця та гальмування реабсорбції іонів натрію, і відповідно, не створювалися умови для

формування великих і малих вадних кіл поєднаного патологічного процесу. Використання молекулярного водню за рахунок його антиоксидантного, енергетичного, протизапального впливу та системної дії покращувало загальний стан хворих за шкалою Лайкерта за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю [236].

В результаті проведених досліджень запропоновано точки впливу H_2 щодо розриву великого вадного кола за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю [210, 211, 71].

Ушкодження проксимального каналця \rightarrow гальмування фібринолітичної активності сечі, зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію \rightarrow активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інтоксикація, активація перекисного окиснення ліпідів (антиоксидантний вплив H_2) \rightarrow підвищення рівня фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові, підвищення інтерлейкіну -1-бета, інтерлейкіну -6 в плазмі крові (проти-запальний вплив H_2) \rightarrow формування інфламосоми (мультипротеїновий комплекс, який відповідає за активацію запальної відповіді), енергодефіцит кишечника (енергопротекторний та протизапальний вплив H_2) \rightarrow посилене використання *V.Bifidum*, *V.Lactis* для забезпечення процесів регенерації епітелію кишечника, наростання рівня ендотоксину ліпополісахариду \uparrow ЛПС, наростання запалення \rightarrow активація перекисного окиснення ліпідів (антиоксидантний вплив H_2) \rightarrow ушкодження проксимального каналця (рис. 8.5).

Крім того, молекулярний водень забезпечував і розрив малих вадних кіл за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю [153].

Ушкодження проксимального каналця \rightarrow \downarrow Фібринолітичної активності сечі, зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію \rightarrow активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інтоксикація, активація перекисного окиснення ліпідів (розрив першого вадного кола за рахунок антиоксидантного впливу H_2) \rightarrow ушкодження проксимального каналця.

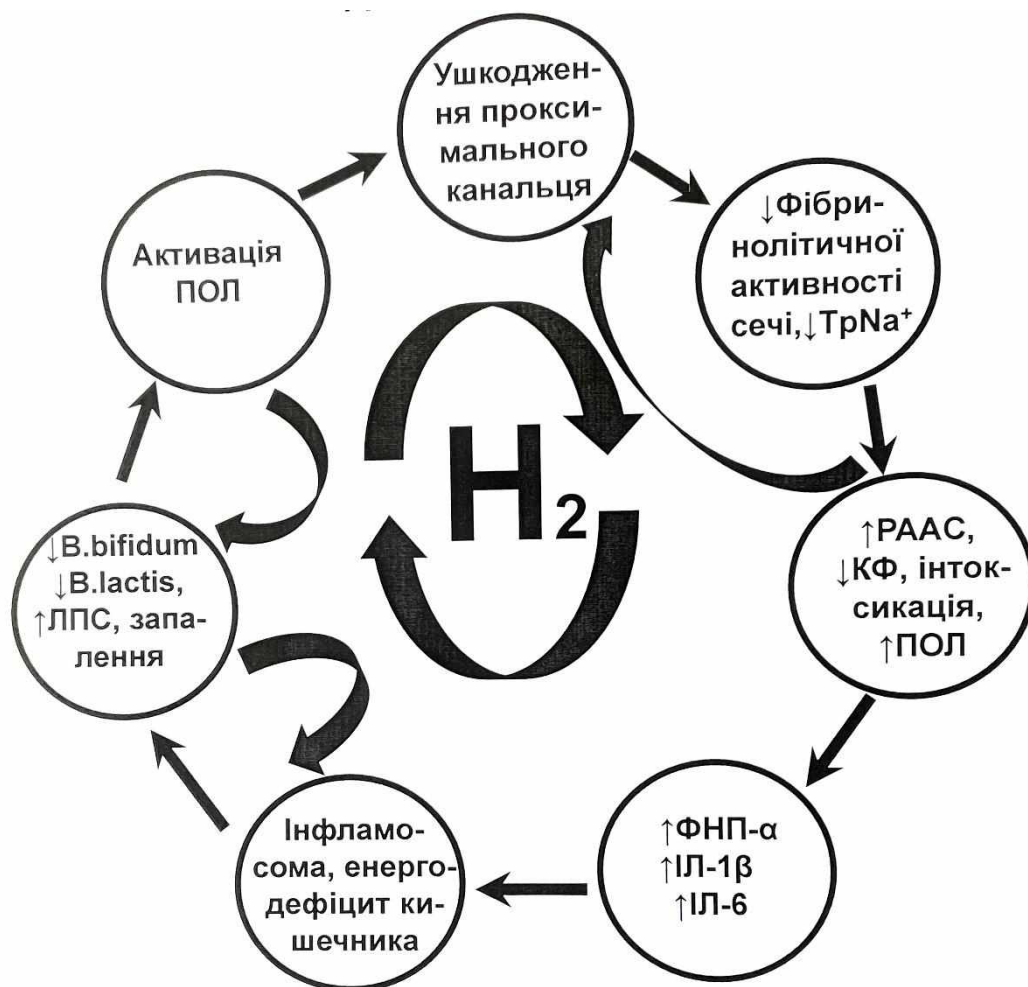


Рис. 8.5. Розрив великого та малих вадних кіл ушкодження проксимального відділу нефрону за синдрому подразненого кишечника і пацієнтів з закрепом та діареєю з використанням антиоксидантних, енергетичних та протизапальних властивостей молекулярного водню (H₂). ↑ФНО_α – підвищення рівня фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові, ↑ІЛ-1β – підвищення інтерлейкіну -1-бета в плазмі крові, ↑ІЛ-6 – підвищення інтерлейкіну -6 в плазмі крові, ↑ЛПС – підвищення концентрації ліпополісахариду, ↓TrNa⁺ - зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію, ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів.

Формування інфламосоми (мультипротеїновий комплекс, який відповідає за активацію запальної відповіді), енергодефіцит кишечника (розрив другого

малого вадного кола за рахунок енергопротекторного та протизапального впливу H_2) → посилене використання *B.Bifidum*, *B.Lactis* для забезпечення процесів регенерації епітелію кишечника, наростання рівня ендотоксину ліпополісахариду, наростання запалення → подальше формування інфламосоми.

Посилене використання *B.Bifidum*, *B.Lactis* для забезпечення процесів регенерації епітелію кишечника, наростання рівня ендотоксину ліпополісахариду, наростання запалення → активація перекисного окиснення ліпідів (розрив третього малого вадного кола за рахунок антиоксидантного і протизапального впливу H_2) → подальше наростання запалення.

Отже, протекторний вплив молекулярного водню покращує функціональний стан проксимального каналця нирок за синдрому подразненого кишечника за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриту, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєданого патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі щодо патогенезу впливу розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем на функціонально-біохімічні процеси нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості, розщепленні окиснення та фосфорування, синдромі по-reflow на ранній поліуріуричній стадії сулемової нефропатії за умов гіпонатрієвого раціону харчування та синдромі подразненого кишечника з закрепом та діареєю.

1. Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу $-297,9 \pm 5,27$ мВ з насиченням воднем 1,2 ppm порівняно з індукованим діурезом від'ємного окисно-відновного потенціалу $-304,5 \pm 4,79$ мВ без насичення воднем викликає відновлення швидкості клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції і проксимальної реабсорбції іонів натрію з $11,89 \pm 0,550$ мкмоль/ хв \cdot 100 г до $18,74 \pm 0,560$ мкмоль/ хв \cdot 100 г ($p < 0,01$) та зниження втрат білка з сечею з $0,157 \pm 0,0080$ мг/2 год \cdot 100 г до $0,055 \pm 0,0040$ мг/2 год \cdot 100 г ($p < 0,01$) із-за відсутності активації механізму базального тону судин кіркової речовини нирок, що пояснюється високою проникністю молекулярного водню та рівномірним постачанням електронів до всіх органів і тканин. Використання кореляційного, регресійного та багатофакторного регресійного аналізів підтверджують встановлені зміни.

2. У період формування синдрому по-reflow у щурів на низьконатрієвій дієті через 72 год після введення сулеми показана протекторна властивість молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона із покращанням його функціонального стану, енергетичного забезпечення, виявлено протинабряковий ($p < 0,02$), антиоксидантний вплив, що ймовірно буде сприяти можливості розриву великих та малих вадних кіл антиоксидантним розчином H_2 за рахунок високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит.

3. За гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан проксимального каналця, зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу ($p < 0,01$), підвищує активність сукцинатдегідрогенази ($p < 0,02$) в цьому відділі нефрона і зменшує калійуретичний вплив альдостерону за рахунок гальмування активності тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

4. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові ($p < 0,01$), лізису азоколагену, азоальбуміну, азоказеїну та продуктів перекисного окиснення ліпідів малонового альдегіда ($p < 0,01$) і дієнових кон'югат ($p < 0,02$) за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості.

5. За умов гіпоксії нирок із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування застосування розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, цитопротекторних, енергетичних властивостей покращує стан дистального каналця ($p < 0,05$), зменшує прояви протеїнурії каналцевого типу, підвищує активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрона ($p < 0,05$) і зменшує концентрацію іонів калію в сечі на тлі зниження окисно-відновного потенціалу сечі до від'ємних значень ($p < 0,01$).

6. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей виявляє захисну дію на нирки та знижує підвищений рівень прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну – 1-бета, інтерлейкіну - 6 в плазмі крові,

сумарну, ферментативну, неферментативну фібринолітичні активності, продукти перекисного окиснення ліпідів малоновий альдегід, дієнові кон'югати, окисну модифікацію білків у кірковій речовині нирок ($p < 0,05$) за їх гіпоксії із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування.

7. Протекторний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю призводить до ліквідації дисбактеріозу, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращує загальний стан пацієнтів за шкалою Лайкерта ($p < 0,05$), зменшує ступінь протеїнурії та відновлює фібринолітичну активність сечі.

8. Захисний вплив молекулярного водню за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю покращує функціональний стан проксимального канальця нирок ($p < 0,05$) за рахунок його високої проникності та вибіркової антиоксидантної активності щодо знешкодження гідроксильного радикалу та пероксинітриту, що сприяє розриву великих і малих вадних кіл поєданого патологічного процесу ушкодження кишечника та нирок.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращання функціонального стану, енергетичного потенціалу нирок, забезпечення протинабрякової дії, антиоксидантного впливу, розриву великих та малих вадних кіл у період формування синдрому *post-reflow* при гострому ушкодженні нирок доцільно використовувати протекторний вплив антиоксидантного розчину молекулярного водню на проксимальний відділ нефрона за рахунок його високої проникності та здатності нейтралізувати гідроксильний радикал та пероксинітрит.

2. Враховуючи властивість розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем покращувати функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії, доцільно його застосовувати для покращання функціонального стану проксимального відділу нефрона за даного патологічного процесу.

3. Використання розчину від'ємного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його антиоксидантних, протизапальних, нефропротекторних властивостей доцільно використовувати для корекції функціонально-біохімічних процесів нирок за гіпоксії із-за розщеплення процесів окиснення та фосфорування.

4. Для покращання лікувальних програм при розвитку уражень нирок за синдрому подразненого кишечника з закрепом та діареєю доцільним є розгляд питання щодо вживання в щоденному раціоні для профілактики та лікування антиоксидантного розчину негативного окисно-відновного потенціалу з насиченням молекулярним воднем за рахунок його високих антиоксидантних, енергетичних властивостей та здатності легко проникати в клітини, осередки ішемії, запалення, досягати мітохондрій та вибірково нейтралізувати гідроксильний радикал і пероксинітрит.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бондар МВ, Овсієнко ТВ, Бондар ТВ, Сахно ТК, Поліщук ОВ. Контраст-індуковане гостре ураження нирок (лекція з демонстрацією клінічного спостереження). Медицина невідкладних станів. 2020;16(4):33-40. doi: [10.22141/2224-0586.16.4.2020.207930](https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.4.2020.207930)
2. Велика АЯ. Вплив водного та сольового навантаження на показники екскреторної функції нирок щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;11(2):28-30.
3. Велика АЯ. Особливості іоно- та кислоторегулювальної функції нирок за умов фізіологічної норми та сольового навантаження. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;2(1):23-8. doi: [10.26693/jmbs02.01.023](https://doi.org/10.26693/jmbs02.01.023)
4. Велика АЯ, Перепелиця ОО. Особливості функціонального стану нирок щурів за умов експериментальної нефропатії на тлі сольового навантаження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;2:214-8.
5. Возіанов ОФ, Гоженко АІ, Федорук ОС. Гостра ниркова недостатність. Одеса; 2004. 488 с.
6. Волощук ОМ, Копильчук ГП. Особливості водно-сольового обміну у щурів з дефіцитом протеїну за умов токсичного ураження ацетамінофеном. Фізіологічний журнал. 2019;65(3):28-33. doi: [10.15407/fz65.03.028](https://doi.org/10.15407/fz65.03.028)
7. Галицька-Хархаліс ОЯ. Особливості морфометричних змін артеріальних судин нирок при порушенні притоку крові до однієї з них. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;1:35-7.
8. Галицька-Хархаліс ОЯ. Морфологічні зміни паренхіми та кровоносного русла нирок при моделюванні порушень притоку крові в експерименті. Вісник наукових досліджень. 2015;4:4-6. doi: [10.11603/2415-8798.2015.4.5621](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5621)

9. Гоженко АІ, Сірман ВМ, Філіпець НД, Філіпець ОО. Функціональний стан нирок після введення клітин фетальної печінки щурам з водним і сольовим режимом пиття за умов розвитку гострої сулемової нефропатії. Медична та клінічна хімія. 2016;18(1):61-5. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6185](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6185)

10. Гоженко АІ, Філіпець НД. Функціональний стан нирок після активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів при експериментальній гострій гіпоксії. Фізіологічний журнал. 2014;60(4):22-9. doi: [10.15407/fz60.04.022](https://doi.org/10.15407/fz60.04.022)

11. [Гордієнко ВВ, Косуба РБ, Перепелиця ОО. Особливості впливу унітіолу на функцію нирок у щурів ювенільного віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19\(1\):51-7. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.8](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.8)

12. Горовий ВІ, Слепова ІГ, Мисак АІ, Капшук ОМ. Гостра ниркова недостатність: етіопатогенез, критерії діагностики та принципи лікування. Медичні аспекти здоров'я чоловіка. 2018;4:53-66.

13. Горовий ВІ, Слепова ІГ, Мисак АІ, Капшук ОМ. Гостра ниркова недостатність: етіопатогенез, критерії діагностики та принципи лікування (продовження). Медичні аспекти здоров'я чоловіка. 2019;1:42-51.

14. Григор'єва НП, Лопушинська ІВ. Кореляційні зв'язки показників системи антиоксидантного захисту нирок щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(2 Ч 2):26-8.

15. Дзюба ДО, Диня АБ, Гаан ІА, Галушко ОА. Порушення водно-електролітного балансу та їх корекція. Частина 1. Корекція порушень обміну натрію. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2017;3:17-21.

16. Дмухальська ЄБ, Ярошенко ТЯ. Окиснювальні процеси в щурів різного віку за комбінованої дії солей важких металів та фосфорорганічних пестицидів. Медична та клінічна хімія. 2019;21(2):97-102. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10301](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10301)

17. Довбиш МА, Унгурян ОБ, Довбиш ІМ. Гострі ішемічні ушкодження нирок. Урологія. 2019;23(3):336.

18. Долінна МО. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL) сироватки крові як маркер тубулоінтерстиціального ураження нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит. Український журнал нефрології та діалізу. 2015;4:40-4.

19. Драчук ВМ. Нефропротекторна активність похідних сірковмісних амінокислот (адеметіоніну, таурину та глутаніну) за умов експериментального гострого пошкодження нирок [дисертація]. Чернівці; 2019. 247 с.

20. Драчук ВМ, Заморський П, Горошко ОМ. Вплив таурину та показники функції нирок у щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Теоретичні та практичні проблеми розвитку сучасної медичної науки; 2015 Кві 3-4; Одеса. Одеса; 2015, с. 55-7.

21. Дудка ЄА, Щудрова ТС, Петрюк АЄ, Заморський П. Вплив екзогенного мелатоніну на перебіг гострого пошкодження нирок, індукованого ацетаміном. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):248-53.

22. Дученко КА. Вплив фуруксану на водно-сольовий обмін у щурів. Молодий вчений. 2016;5:287-90.

23. Єрмоленко ТІ, Александрова АВ, Гордійчук ДО, Онашко ЮМ. Фармакологічне дослідження активності основних ферментів сироватки крові щурів з гострим пошкодженням нирок при застосуванні натрієвої солі полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;74(1):10-6.

24. Зайко НН, Биць ЮВ, Кришталь МВ, редактори. Патофізіологія. 6-е вид., перероб. і допов. Київ: Медицина; 2017. 736 с.

25. Заморський П, Геруш ОВ, Зеленюк ВГ. Вплив статинів на функціональний стан нирок щурів та вміст прозапальних цитокінів у плазмі

крові при токсичній формі гострої ниркової недостатності. Фармацевтичний часопис. 2014;2: doi: [10.11603/2312-0967.2014.2.2922](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.2.2922)

26. Заморський П, Драчук ВМ, Горошко ОМ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України, патентовласник. Спосіб профілактики та лікування гострого пошкодження нирок у щурів. Патент України № 130875. 2018 Гру 26.

27. Заморський П, Драчук ВМ. Морфологічні зміни в нирках щурів при гентаміциновій нефропатії на фоні застосування таурину. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2017 Лис 17; Полтава. Полтава; 2017, с. 65-6.

28. Заморський П, Унгурян ТМ. Активність протеолізу та фібринолізу в нирковій тканині за гострого пошкодження нирок на тлі введення целулоплазміну. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(3):16-20. doi: [10.26693/jmbs03.03.016](https://doi.org/10.26693/jmbs03.03.016)

29. Заморський П, Щудрова ТС. Вплив органоспецифічних пептидів на морфологічні зміни нирок щурів за умов розвитку їх ішемічно-реперфузійного пошкодження. Morphologia. 2016;10(3):165-9. doi: [10.26641/1997-9665.2016.3.165-169](https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.165-169)

30. Зеленюк ВГ, Заморський П, Давиденко ІС, Паливода ОГ. Морфофункціональні зміни в нирках щурів під впливом статинів при гентаміциновій гострій нирковій недостатності. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2014;3:25-30.

31. Зеленюк ВГ, Заморський П, Горошко ОМ. Вплив статинів на інтенсивність ендогенної інтоксикації при гострій нирковій недостатності. Український біофармацевтичний журнал. 2014;3:35-9.

32. Зеленюк ВГ, Заморський П, Горошко ОМ. Вплив статинів на розвиток ниркової недостатності у білих щурів. Фізіологічний журнал. 2014;60(2):75-81. doi: [10.15407/fz60.02.075](https://doi.org/10.15407/fz60.02.075)

33. Зеленюк ВГ. Зв'язок нефропротекторних та плейотропних властивостей статинів при ішемічно-реперфузивній гострій нирковій недостатності. Український біофармацевтичний журнал. 2014;4:16-20.

34. Зеленюк ВГ. Нефропротекторні властивості статинів при гострій нирковій недостатності (експериментальне дослідження) [автореферат]. Харків; 2015. 21 с.

35. Іванов ДД, Іванова МД, Бурлаченко П. Едаравон у профілактиці контраст-індукованого гострого ураження нирок. Український кардіологічний журнал. 2020;27(1):39-44. doi: [10.31928/1608-635X-2020.1.3944](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.1.3944)

36. Іванов ДД, Кучма І. Ниркова асоціація. Клінічна настанова з гострого ураження нирок (ГУН), серпень 2019. Нирки. 2019;8(4):217-24. doi: [10.22141/2307-1257.8.4.2019.185121](https://doi.org/10.22141/2307-1257.8.4.2019.185121)

37. Іванов ДД. Нирковозамісна терапія та глобальні проблеми: світовий досвід та наші виклики. Нирки. 2022;11(1):40-4. doi: [10.22141/2307-1257.11.1.2022.358](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.1.2022.358)

38. [Кишкан ІГ. Порівняльна калійуретична активність синтетичних диметилксантинів за умов водного навантаження. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16\(1\):83-5. doi: \[10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.19\]\(https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.19\)](#)

39. [Косуба РБ, Гордієнко ВВ, Перепелиця ОО. Вплив унітіолу на функцію нирок. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18\(4\):43-8. doi: \[10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.7\]\(https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.7\)](#)

40. Коцюрuba АВ, Шаріпов РР, Коп'як БС, Сагач ВФ. Фокальна ішемія-реперфузія головного мозку викликає зниження стійкості до кислотного гемолізу еритроцитів венозної крові, яке запобігається дією екдистерону. Фізіологічний журнал. 2015;61(5):3-10. doi: [10.15407/fz61.05.003](https://doi.org/10.15407/fz61.05.003)

41. Кравчук АВ, Никитенко ОП, Сірман ВМ, Кузнецова КС, Романів ЛВ, Гоженко АІ. Патофізіологічні та методологічні аспекти визначення

функціонального ниркового резерву в клінічній нефрології. Нирки. 2016;1:22-7. doi: [10.22141/2307-1257.1.15.2016.71478](https://doi.org/10.22141/2307-1257.1.15.2016.71478)

42. Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патолофізіологія нирок. Одеса: Фенікс; 2020. 144 с.

43. Лавришин ЮЮ, Вархоляк ІС, Мартишук ТВ, Гута ЗА, Іванків ЛБ, Паладійчук ОР, та ін. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2016;18(2):100-11.

44. Лісовий ВМ, Андрон'єва НМ, Лісова ГВ, Гуц ОА, Дубовик МЯ, Колупаєв СМ. Гостра ниркова недостатність. Харків; 2018. 24 с.

45. Лябах КГ. Окисна потужність і внутрішньоклітинний розподіл мітохондрій регулюють кисневий режим клітини при циркуляторній гіпоксії. Фізіологічний журнал. 2017;63(3):24-31. doi: [10.15407/fz63.03.024](https://doi.org/10.15407/fz63.03.024)

46. Лябах КГ. Регуляція кисневого режиму клітини, основана на дифузії. Фізіологічний журнал. 2019;65(3):12-21. doi: [10.15407/fz65.03.012](https://doi.org/10.15407/fz65.03.012)

47. Маркіна АЮ, Міщенко ОЯ. Експериментальне вивчення антигіпоксичної та антиоксидантної активності індолінорену. Український біофармацевтичний журнал. 2017;3:22-5. doi: [10.24959/ubphj.17.112](https://doi.org/10.24959/ubphj.17.112)

48. Мартишук ТВ. Вплив оксидативного стресу на систему антиоксидантного захисту організму щурів. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. 2016;7(1):8-12. doi: [10.15421/021602](https://doi.org/10.15421/021602)

49. Мартишук ТВ, Гутий БВ, Віщур ОІ. Рівень продуктів перекисного окислення ліпідів у крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт». Біологічний вісник Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького. 2016;6(2):22-7.

50. Мартишук ТВ. Імунофізіологічна адаптація й антиоксидантний потенціал організму тварин за умов оксидативного стресу та дії коригуючих чинників [дисертація]. Львів; 2020. 231 с.

51. Матвійчук ОП. Експериментальне обґрунтування доцільності використання 7,8-дизаміщених теофіліну як діуретичних та нефропротекторних засобів [дисертація]. Харків; 2018. 213 с.

52. Матвійчук ОП, Єрмоєнко РФ, Таран АВ, Гладченко ОМ. Вивчення впливу 7-N-метилбензил-8-N-бромобензиліденгідразинотеофіліну на процеси вільнорадикального окислення при гострому пошкодженні нирок у щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):29-35. doi: [10.31718/2077-1096.20.1.29](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.29)

53. Матвійчук ОП, Матвійчук АВ, Гладченко ОМ, Таран АВ. Дослідження нефропротекторної дії бенофіліну на моделі гліцеролової гострої ниркової недостатності в дослідях на щурах. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(4):774-86. doi: [10.5281/zenodo.583153](https://doi.org/10.5281/zenodo.583153)

54. Матвійчук ОП, Таран АВ, Гладченко ОМ. Вплив бенофіліну на функцію нирок на тлі водного навантаження. В: Матеріали VII Націонал. конгресу патофізіологів України з міжнар. участю Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції; 2016 Жов 5-7; Харків. Харків: Видавництво НФаУ; 2016, с. 154.

55. Мельничук СП, Копчук ТГ. Корекція емоксипіном структурних змін нирок та біохімічних параметрів крові щурів при експериментальному гострому пошкодженні нирок. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(1):6-10. doi: [10.24061/1727-0847.16.1.2017.1](https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.1)

56. Москаленко ВФ. Біостатистика. Київ: Книга плюс; 2009. 184 с.

57. Нетюхайло ЛГ, Харченко СВ. Активні форми кисню (огляд літератури). Молодий вчений. 2014;9:131–5.

58. Нікуліна ГГ, Мигаль ЛЯ, Нікітаєв СВ, Сербіна ІЄ. Особливості змін активності реноспецифічних ензимів в паренхімі нирки з експериментально змодельованою ішемією за умови її корекції. Український журнал нефрології та діалізу. 2017;3:43-4.

59. Пирог ЛА, Іванов ДД, редактори. Нефрологія: національний підручник. Донецьк; 2014. Розділ 8, Гостре ураження нирок; с. 231-9.

60. Підгірний Я, Русин О, Яковлев І. Гостре пошкодження нирок у клініці інтенсивної терапії. Медицина невідкладних станів. 2019;4:61-6. doi: [10.22141/2224-0586.4.99.2019.173934](https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.99.2019.173934)

61. Піліпонова ВВ, Слободянюк ВА. Роль ендотеліальної дисфункції нирок в патогенезі захворювань та їх ускладнень (огляд літератури). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;3:32-9. doi: [10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10503](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10503)

62. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160с.

63. Роговий ЮЄ, Злотар ОВ, Філіпова ЛО. Патологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії. Чернівці: Медичний університет; 2012. 197 с.

64. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ. Аналіз клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу в олігуричну стадію сулемової нефропатії. Одеський медичний журнал. 2017;4:10-4.

65. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ. Вплив води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функцію нирок у інтактних щурів. Буковинський медичний вісник. 2012;16(3 Ч 2):191-4. doi: [10.24061/223825](https://doi.org/10.24061/223825)

66. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ. Стан клубочково-канальцевого та канальцевоканальцевого балансу за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу. Галицький лікарський вісник. 2015;22(4 Ч 2):56-60.

67. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Бочаров АВ. Вплив води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функцію нирок в олігуричній стадії сулемової нефропатії. Вісник наукових досліджень. 2017;1:129-33. doi: [10.11603/2415-8798.2017.1.7538](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.1.7538)

68. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Залявська ОВ, Філіпова ЛО. Ниркові ефекти води низького поверхневого натягу та від'ємного окисно-відновного потенціалу. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 95-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2014 Лют 17, 19, 24; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2014, с. 44-5.

69. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Слободян КВ. Патолофізіологія клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу. В: Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”; 2016 Лют 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці; 2016, с. 54-5.

70. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Цитрін ВЯ. Патолофізіологія гострого ушкодження нирок за від'ємного окисно-відновного потенціалу. Чернівці: Букрек. 2021. 200 с.

71. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Філіпова ЛО. Вплив води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функцію нирок у щурів. В: Матеріали 94-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2013 Лют 18, 20, 25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2013, с. 42-3.

72. Роговий ЮЄ, Слободян КВ, Філіпова ЛО. Патолофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії. Чернівці: Медичний університет; 2013. 200 с.

73. Роговий ЮЄ, Слободян КВ, Філіпова ЛО. Порушення функції нирок у статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3% розчином хлориду натрію за умов блокади ниркових простагландинів індометацином. Одеський медичний журнал. 2013;1:24-7.

74. Роговий ЮЄ, Слободян КВ, Філіпова ЛО. Функція нирок у статевозрілих та статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при

навантаженні 3 % розчином хлориду натрію за умов блокади ниркових простагландинів індометацином. [Буковинський медичний вісник](#). 2012;16(3 Ч 2):194-7. doi: [10.24061/223828](#)

75. Савельєва-Кулик НО. Гостра ниркова недостатність: клінічна настанова NICE 2019. Український медичний часопис [Інтернет]. 2020;1[2022 Лют 10]. Доступно: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2020/01/Pochky.pdf?upload=>

76. Савельєва-Кулик НО. Гострий інтерстиціальний нефрит: ідентифіковано ранні доступні біомаркери. Український медичний часопис [Інтернет]. 2020;1[2022 Січ 28]. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/142400/gostrij-interstitsialnij-nefrit-identifikovano-ranni-dostupni-biomarkeri>

77. Сірман ВМ, Борис РМ, Никитенко ОП, Жуков ВА, Гоженко АІ. Гостре ураження нирок при запальних процесах і шляхи їх корекції. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(1):349-68. doi: [10.5281/zenodo.47347](#)

78. Слободян КВ. Оцінка порушення функції нирок у статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при сольовому навантаженні за умов блокади ниркових простагладинів індометацином. *Вісник наукових досліджень*. 2014;1:102-5.

79. Слободян КВ, Роговий ЮЄ. Оцінка стану функції нирок у статевозрілих та статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3% розчином хлориду натрію за умов блокади ниркових простагладинів індометацином. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012;2:213.

80. Слободян КВ. Стан функції нирок у статевозрілих та статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію за умов блокади ниркових простагладинів індометацином. В: Коренєв ММ, редактор. *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика*

неінфекційних захворювань учнівської молоді; 2016 Лис 17-18; Харків. Харків; 2016, с. 80-1.

81. Сопова ІЮ. Вплив мелатоніну на рівень окиснювальної модифікації білків у базальних ядрах мозку за гострої гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(1):144-5. doi: [10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.33](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.33)

82. Сопова ІЮ, Амаріуца МВ. Вплив гострої гіпоксії на вміст окиснювально-модифікованих білків у базальних ядрах головного мозку за різної епіфізарної активності. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(3 Ч 2):114-8.

83. Стусь ВП, Бараннік КС. Вплив однобічного ураження нирок на стан кровотоку їх паренхіми. Урологія. 2017;21(2):114-6.

84. Стусь ВП, Бараннік КС. Компенсаторні можливості протилежної нирки при різних видах однобічного порушення кровообігу в експерименті. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2015;10:86-8.

85. Стусь ВП, Бараннік КС. Медикаментозна реабілітація порушень кровотоку нирок з однобічним їх ураженням. Урологія. 2018;22(3):156-8.

86. Телев'як АТ, Вересюк ТО, Сельський ПР, Боймиструк П. Біохімічні зміни у сироватці крові щурів при ішемічно-реперфузійному синдромі (експериментальне дослідження). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:122-8. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8775](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8775)

87. Ткачук СС, Ткачук ОВ, Мислицький ВФ, Бойчук ТІ. Порівняльний аналіз паморфологічних наслідків ішемічно-реперфузійного пошкодження неокортекса дорослих і старих щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(1):157-61. doi: [10.24061/1727-4338.XV.1.55.2016.35](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.1.55.2016.35)

88. Ткачук СС, Ткачук ОВ, Мислицький ВФ, Повар МА, Штефанюк ВІ. Особливості впливу неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку на стан окиснювальної модифікації білків в окремих структурах нео-

та архікортекса старих щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(3 Ч 2):125-9.

89. Унгурян ТМ, Заморський П. Вплив одноразового введення церулоплазміну на прооксидантно-антиоксидантний баланс у крові та тканинах нирок за умов гострого пошкодження нирок. Буковинський медичний вісник. 2017;21(3):103-7. doi: [10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.102](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.102)

90. Федорук ОС, Степанченко МС. Функціональні зміни контрлатеральної нирки в різні терміни після видалення ураженого органа за гострого одностороннього запалення нирок у щурів. Буковинський медичний вісник. 2015;;19(1):189-92. doi: [10.24061/2413-0737.XIX.1.73.2015.45](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.1.73.2015.45)

91. Філіпець НД. Експериментальне вивчення нефропротекторної дії модуляторів калієвих і кальцієвих каналів за умов гострого і хронічного пошкодження нирок [дисертація]. Чернівці; 2016. 337 с.

92. Хиць АР. COVID-19 та гостре ураження нирок: огляд рекомендацій з менеджменту. Український медичний часопис [Інтернет]. 2020[цитовано 2022 Бер 15]. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/191234/covid-19-ta-gostre-urazhennya-nirok-oglyad-rekomendatsij-z-menedzhmentu>

93. Швець ВІ, Роговий ЮС, Шкробанець ІД. Патологія взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-сольового обміну. Чернівці: Місто; 2009. 372 с.

94. Шебеко СК, Зупанець ІА, Сахарова ТС. Вплив комбінації N-ацетилглюкозаміну та кверцетину в ін'єкційній формі на перебіг ішемічної гострої ниркової недостатності в щурів. Медична та клінічна хімія. 2019;21(3):5-12. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i3.10554](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i3.10554)

95. Шлапак П, Галушко ОА. Клінічна фізіологія водно-електролітного обміну. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2015;2:8-12.

96. Штриголь СЮ, Лісовий ВМ, Зупанець ІА, Шебеко СК. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень. Київ; 2009. 47 с.

97. Щудрова ТС, Заморський П. Механізми реалізації захисного впливу у деяких олігопептидів при ішемії-реперфузії нирок. Одеський медичний журнал. 2015;3:7-10.

98. Щудрова ТС, Заморський П. Ренопротекторний потенціал пептидного комплексу нирок за умов ішемічно-реперфузійного ураження. Український журнал нефрології та діалізу. 2015;3:80.

99. Яременко ОБ, Коляденко ДІ. Ураження нирок при ІgG4-залежному захворюванні. Нирки. 2021;10(2):114-23. doi: [10.22141/2307-1257.10.2.2021.234332](https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234332)

100. Boychuk TM, Gozhenko AI, Filipets ND, Khodorocskyy VM. The pathogenetic mechanisms of acute kidney injury and chronic kidney disease (a literature review). Запорізький медичний журнал. 2018;2:259-64. doi: [10.14739/2310-1210.2018.02.125355](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.02.125355)

101. Drachuk VM, Zamorskii II, Goroshko OM. The influence of glutathione on the prooxidant-antioxidant activity in kidneys and blood of rats with rhabdomyolytic model of acute kidney injury. Український біофармацевтичний журнал. 2016;4:20-3. doi: [10.24959/ubphj.16.49](https://doi.org/10.24959/ubphj.16.49)

102. Drachuk V, Zamorskii I, Shchudrova T. Comparative analysis of the nephroprotective action of ademetionine and glutathione in ischemia-reperfusion acute kidney injury. Science Rise: Pharmaceutical Science. 2018;2:49-55. doi: [10.15587/2519-4852.2018.129694](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.129694)

103. Drachuk VM, Zamorskii II, Shchudrova TS, Goroshko OM. The effect of derivatives of sulfur-containing amino acids (ademetionine, taurine and glutathione) on survival of animals with acute kidney injury of various genesis. Вісник фармації. 2018;3:59-63. doi: [10.24959/nphj.18.2183](https://doi.org/10.24959/nphj.18.2183)

104. Gozhenko AI, Gubsky YuI, Filipets ND, Filipets OO, Gozhenko OA. The experimental investigation of fibrinolytic system under the influence of

focalin in conditions of acute hypoxic kidney injury. Український біохімічний журнал. 2017;89(4):49-55. doi: [10.15407/ubj89.04.049](https://doi.org/10.15407/ubj89.04.049)

105. Abe T, Li XK, Yazawa K, Hatayama N, Xie L, Sato B, Kakuta Y, Tsutahara K, Okumi M, Tsuda H, Kaimori JY, Isaka Y, Natori M, et al. Hydrogen-rich University of Wisconsin solution attenuates renal cold ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*. 2012; 94:14–21.

106. Alabi QK. Effect of sedentariness on renal function of wistar rats with gentamicin-induced acute kidney injury [dissertacion]. Obafemi Awolowo University; 2021. 197 p.

107. Alhusaini AM, Faddah LM, El Orabi NF, Hasan IH. Role of Some Natural Antioxidants in the Modulation of Some Proteins Expressions against Sodium Fluoride-Induced Renal Injury. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 17];2018:5614803. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046187/pdf/BMRI2018-5614803.pdf> doi: [10.1155/2018/5614803](https://doi.org/10.1155/2018/5614803)

108. Allen JC, Gardner DS, Skinner H, Harvey D, Sharman A, Devonald MAJ. Definition of hourly urine output influences reported incidence and staging of acute kidney injury. *BMC Nephrol* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 25];21(1):19. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12882-019-1678-2.pdf> doi: [10.1186/s12882-019-1678-2](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1678-2)

109. Andrade L, Rodrigues CE, Gomes SA, Noronha IL. Acute Kidney Injury as a Condition of Renal Senescence. *Cell Transplant*. 2018;27(5):739-53. doi: [10.1177/0963689717743512](https://doi.org/10.1177/0963689717743512)

110. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017;39:1-8. doi: [10.1016/j.ejim.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.001)

111. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step

beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71(4):811-22. doi: [10.1016/j.jhep.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002)

112. Arkoub-Hamitouche L, González-Del-Campo V, López-Oliva ME, Bedjou F, Palomino OM. Paronychia argentea Lam. protects renal endothelial cells against oxidative injury. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 07];248:112314. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874119325152?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jep.2019.112314](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112314)

113. Arulkumaran N, Pollen S, Greco E, Courtneidge H, Hall AM, Duchon MR, et al. Renal Tubular Cell Mitochondrial Dysfunction Occurs Despite Preserved Renal Oxygen Delivery in Experimental Septic Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 19];46(4):e318-25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856355/pdf/ccm-46-e318.pdf>

114. Barasch J, Zager R, Bonventre JV. Acute kidney injury: a problem of definition. *Lancet.* 2017;389(10071):779-81. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30543-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30543-3)

115. Barnett LMA, Cummings BS. Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. *Toxicol Sci.* 2018;164(2):379-90. doi: [10.1093/toxsci/kfy159](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy159)

116. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2(2):1303-53. doi: [10.1002/cphy.c110041](https://doi.org/10.1002/cphy.c110041). PMID: 23798302; PMCID: PMC3919808.

117. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(4):705-13. doi: [10.1007/s11255-017-1781-x](https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x)

118. Benoit SW, Devarajan P. Acute kidney injury: emerging pharmacotherapies in current clinical trials. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):779-87. doi: [10.1007/s00467-017-3695-3](https://doi.org/10.1007/s00467-017-3695-3)

119. Besseling PJ, Pieters TT, Nguyen ITN, de Bree PM, Willekes N, Dijk AH, et al. A plasma creatinine- and urea-based equation to estimate glomerular

filtration rate in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(3):F518-24. doi: [10.1152/ajprenal.00656.2020](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00656.2020)

120. Bonavia A, Singbartl K. A review of the role of immune cells in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1629-39. doi: [10.1007/s00467-017-3774-5](https://doi.org/10.1007/s00467-017-3774-5)

121. Cai J, Kang Z, Liu K, Liu W, Li R, Zhang JH, Luo X, Sun X. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res*. 2009; 1256:129–37.

122. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int*. 2018; 77:101–9.

123. Chávez-Iñiguez JS, Navarro-Gallardo GJ, Medina-González R, Alcantar-Vallín L, García-García G. Acute Kidney Injury Caused by Obstructive Nephropathy. *Int J Nephrol* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 22];2020:8846622. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ijn/2020/8846622.pdf> doi: [10.1155/2020/8846622](https://doi.org/10.1155/2020/8846622)

124. Chen H, Busse LW. Novel Therapies for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 2017;2(5):785-99. doi: [10.1016/j.ekir.2017.06.020](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.020)

125. Chen W, Zhang HT, Qin SC. Neuroprotective Effects of Molecular Hydrogen: A Critical Review. *Neurosci Bull*. 2021;37(3):389-404. doi: [10.1007/s12264-020-00597-1](https://doi.org/10.1007/s12264-020-00597-1)

126. Chorley BN, Ellinger-Ziegelbauer H, Tackett M, Simutis FJ, Harrill AH, McDuffie J, et al. Urinary miRNA Biomarkers of Drug-Induced Kidney Injury and Their Site Specificity Within the Nephron. *Toxicol Sci*. 2021;180(1):1-16. doi: [10.1093/toxsci/kfaa181](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa181)

127. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97(1):42-61. doi: [10.1016/j.kint.2019.09.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018)

128. Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, Yan RL, Su N, Ruan CP, Sun XJ, Wang Q. The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res.* 2011; 167:316–22.

129. Cui S, Wu L, Feng X, Su H, Zhou Z, Luo W, et al. Urinary angiotensinogen predicts progressive chronic kidney disease after an episode of experimental acute kidney injury. *Clin Sci.* 2018;132(19):2121-33. doi: [10.1042/CS20180758](https://doi.org/10.1042/CS20180758)

130. Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology.* 2018; 102:1269–77.

131. Di Lullo L, Bellasi A, Russo D, Cozzolino M, Ronco C. Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol.* 2017;227:143-50. doi: [10.1016/j.ijcard.2016.11.156](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.156)

132. Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science.* 1975; 190:152–4.

133. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):782-90. doi: [10.1053/j.ajkd.2019.05.017](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017)

134. Du H, Sheng M, Wu L, Zhang Y, Shi D, Weng Y, et al. Hydrogen-Rich Saline Attenuates Acute Kidney Injury After Liver Transplantation via Activating p53-Mediated Autophagy. *Transplantation.* 2016;100(3):563-70. doi: [10.1097/TP.0000000000001052](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001052)

135. Dutton H, Peate I. *Acute Nursing Care: Recognising and Responding to Medical Emergencies.* 2nd ed. Routledge; 2020. 602 p.

136. Farrar A. Acute Kidney Injury. *Nursing Clinics.* 2018;53(4):499-510. doi: [10.1016/j.cnur.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.07.001)

137. Fontanari P, Badier M, Guillot C, Tomei C, Burnet H, Gardette B, Jammes Y. Changes in maximal performance of inspiratory and skeletal muscles

during and after the 7.1-MPa Hydra 10 record human dive. *Eur J Appl Physiol.* 2020; 81:325–8.

138. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, Katafuchi T, Tanaka Y, Nakabeppu Y, et al. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2019; 4:e7247.

139. Ge Y, Wu F, Sun X, Xiang Z, Yang L, Huang S, Lu Z, Sun Y, Yu WF. Intrathecal infusion of hydrogen-rich normal saline attenuates neuropathic pain via inhibition of activation of spinal astrocytes and microglia in rats. *PLoS One.* 2014; 9:e97436.

140. Ge L, Yang M, Yang NN, Yin XX, Song WG. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget.* 2017;8(60):102653-73. doi: [10.18632/oncotarget.21130](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21130)

141. Chen Y, Jiang J, Miao H, Chen X, Sun X, Li Y. Hydrogen-rich saline attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia by inhibiting reactive oxygen species production and inactivating the Ras-ERK1/2-MEK1/2 and Akt pathways. *Int J Mol Med.* 2013; 31:597–606.

142. Gianella FG, Prado VE, Poindexter JR, Adams-Huet B, Li X, Miller RT, et al. Spot urinary citrate-to-creatinine ratio is a marker for acid-base status in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(1):208-17. doi: [10.1016/j.kint.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.006)

143. Gonzalez SR, Cortês AL, Silva RCD, Lowe J, Prieto MC, Silva Lara LD. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther.* 2019;200:1-12. doi: [10.1016/j.pharmthera.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.001)

144. Gonzalez-Vicente A, Garvin JL. Effects of Reactive Oxygen Species on Tubular Transport along the Nephron. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 13];6(2):23. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5488003/pdf/antioxidants-06-00023.pdf> doi: [10.3390/antiox6020023](https://doi.org/10.3390/antiox6020023)

145. Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, et al. Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2020;132(1):180-204. doi: [10.1097/ALN.0000000000002968](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002968)

146. Gunawardena S, Dayaratne M, Wijesinghe H, Wijewickrama E. A Systematic Review of Renal Pathology in Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology. *Kidney Int Rep*. 2021;6(6):1711-28. doi: [10.1016/j.ekir.2021.03.898](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.898)

147. Guo SX, Fang Q, You CG, Jin YY, Wang XG, Hu XL, Han CM. 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; 13:183.

148. Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová Ľ. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 18];2020:5478708. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007944/pdf/OMCL2020-5478708.pdf> doi: [10.1155/2020/5478708](https://doi.org/10.1155/2020/5478708)

149. Hall AM, Polesel M, Berquez M. The proximal tubule, protein uptake, and the riddle of the segments. *Kidney Int*. 2021;99(4):803-5. doi: [10.1016/j.kint.2020.12.031](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.031)

150. Hall AM, Unwin RJ. A Case of Drug-Induced Proximal Tubular Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1384-7. doi: [10.2215/CJN.01430219](https://doi.org/10.2215/CJN.01430219)

151. Hanifa MA, Skott M, Maltesen RG, Rasmussen BS, Nielsen S, Frøkiær J, et al. Tissue, urine and blood metabolite signatures of chronic kidney disease in the 5/6 nephrectomy rat model. *Metabolomics* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 26];15(8):112. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11306-019-1569-3.pdf> doi: [10.1007/s11306-019-1569-3](https://doi.org/10.1007/s11306-019-1569-3)

152. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 373:30–5.

153. He J, Xiong S, Zhang J, Wang J, Sun A, Mei X, Sun X, Zhang C, Wang Q. Protective effects of hydrogen-rich saline on ulcerative colitis rat model. *J Surg Res*. 2013; 185:174–81.

154. Hirano S-I, Ichikawa Y, Sato B, Satoh F, Takefuji Y. Hydrogen Is Promising for Medical Applications. *Clean Technologies*. 2020;2(4):529-41. doi: [10.3390/cleantechnol2040033](https://doi.org/10.3390/cleantechnol2040033)

155. Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, Nguyen KN, Edelstein CL. Recent Advances in Models, Mechanisms, Biomarkers, and Interventions in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 23];20(12):3011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627318/pdf/ijms-20-03011.pdf> doi: [10.3390/ijms20123011](https://doi.org/10.3390/ijms20123011)

156. Hong Y, Shao A, Wang J, et al. Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline against neurologic damage and apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage: possible role of the Akt/GSK3beta signaling pathway. *PLoS One*. 2014; 9:e96212.

157. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, Haase M, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):943-53. doi: [10.1007/s00134-019-05919-0](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05919-0)

158. Hsu CN, Tain YL. Developmental Origins of Kidney Disease: Why Oxidative Stress Matters? *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 12];10(1):33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823649/pdf/antioxidants-10-00033.pdf> doi: [10.3390/antiox10010033](https://doi.org/10.3390/antiox10010033)

159. Huang LM, Mao JH. Glomerular podocyte dysfunction in inherited renal tubular disease. *World J Pediatr.* 2021;17(3):227-33. doi: [10.1007/s12519-021-00417-0](https://doi.org/10.1007/s12519-021-00417-0)
160. Hultström M, Becirovic-Agic M, Jönsson S. Comparison of acute kidney injury of different etiology reveals in-common mechanisms of tissue damage. *Physiol Genomics.* 2018;50(3):127-41. doi: [10.1152/physiolgenomics.00037.2017](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00037.2017)
161. Ishibashi T. Therapeutic Efficacy of Molecular Hydrogen: A New Mechanistic Insight. *Curr Pharm Des.* 2019;25(9):946-55. doi: [10.2174/1381612825666190506123038](https://doi.org/10.2174/1381612825666190506123038)
162. Itoh T, Fujita Y, Ito M, Masuda A, Ohno K, Ichihara M, Kojima T, Nozawa Y. Molecular hydrogen suppresses FcepsilonRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 389:651–6.
163. Iuchi K, Nishimaki K, Kamimura N, Ohta S. Molecular hydrogen suppresses free-radical-induced cell death by mitigating fatty acid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(10):999-1005. doi: [10.1139/cjpp-2018-0741](https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0741)
164. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):193-205. doi: [10.1038/s41581-019-0247-z](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0247-z)
165. Jha AK, Gairola S, Kundu S, Doye P, Syed AM, Ram C, et al. Toll-like receptor 4: An attractive therapeutic target for acute kidney injury. *Life Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 20];271:119155. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320521001405> doi: [10.1016/j.lfs.2021.119155](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119155)
166. Jiang X, Niu X, Guo Q, Dong Y, Xu J, Yin N, et al. FoxO1-mediated autophagy plays an important role in the neuroprotective effects of hydrogen in a rat model of vascular dementia. *Behav Brain Res.* 2019;356:98-106. doi: [10.1016/j.bbr.2018.05.023](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.05.023)

167. Kajiya M, Sato K, Silva MJ, Ouhara K, Do PM, Shanmugam KT, Kawai T. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 386:316–21.

168. Kajisa T, Yamaguchi T, Hu A, Suetake N, Kobayashi H. Hydrogen water ameliorates the severity of atopic dermatitis-like lesions and decreases interleukin-1 β , interleukin-33, and mast cell infiltration in NC/Nga mice. *Saudi Med J*. 2017;38(9):928-33. doi: [10.15537/smj.2017.9.20807](https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.20807)

169. Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19:1396–403.

170. Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2019; 19:1396–403.

171. Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. *Chronic Renal Disease*. Elsevier; 2020. Chapter 42. Le H. Acid/Base Metabolism in Chronic Kidney Disease. p. 681-8. doi: [10.1016/B978-0-12-815876-0.00042-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00042-5)

172. Kirita Y, Wu H, Uchimura K, Wilson PC, Humphreys BD. Cell profiling of mouse acute kidney injury reveals conserved cellular responses to injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(27):15874-883. doi: [10.1073/pnas.2005477117](https://doi.org/10.1073/pnas.2005477117)

173. Koga S, Kimata T, Yamanouchi S, Tsuji S, Yoshimura K, Araki A, et al. Risk factors for sodium valproate-induced renal tubular dysfunction. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(2):420-5. doi: [10.1007/s10157-017-1472-z](https://doi.org/10.1007/s10157-017-1472-z)

174. Kohl K, Herzog E, Dickneite G, Pestel S. Evaluation of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury in a rat nephropathy model. *J Pharmacol Toxicol Methods* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 27];105:106901.

Available

from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871920302306>

doi:

[10.1016/j.vascn.2020.106901](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106901)

175. Kokoris SI, Gavriilaki E, Miari A, Travlou A, Kyriakou E, Anagnostopoulos A, et al. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Hematology*. 2018;23(8):558-66. doi: [10.1080/10245332.2018.1444563](https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1444563)

176. Köksoy AY. Acute kidney injury, metabolic acidosis, and hypercalcemia with proximal tubular dysfunction-a diagnostic challenge: Answers. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2705-7. doi: [10.1007/s00467-021-05033-8](https://doi.org/10.1007/s00467-021-05033-8)

177. [Kovalčíková A, Gyurászová M, Vavrincová-Yaghi D, Vavrinec P, Tóthová L, Boor P](#), et al. Oxidative stress in the brain caused by acute kidney injury. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):961-7. doi: [10.1007/s11011-018-0204-8](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0204-8)

178. Koyner JL, Chawla LS, Bihorac A, Gunnerson KJ, Schroeder R, Demirjian S, et al. Performance of a Standardized Clinical Assay for Urinary C-C Motif Chemokine Ligand 14 (CCL14) for Persistent Severe Acute Kidney Injury. *Kidney360*. 2022;3(7):1158-68. doi: [10.34067/kid.0008002021](https://doi.org/10.34067/kid.0008002021)

179. Krata N, Zagożdżon R, Foroniewicz B et al. Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence?. *Arch Immunol Ther Exp*. 2018;66:211–220. <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0496-0>.

180. Kumar S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int*. 2018;93(1):27-40. doi: [10.1016/j.kint.2017.07.030](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.030)

181. Kura B, Bagchi AK, Singal PK, Barancik M, LeBaron TW, Valachova K, et al. Molecular hydrogen: potential in mitigating oxidative-stress-induced radiation injury. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(4):287-92. doi: [10.1139/cjpp-2018-0604](https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0604)

182. Kwiatkowska E, Domański L, Dzieziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 14];22(11):6109. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8201165/pdf/ijms-22-06109.pdf> doi: [10.3390/ijms22116109](https://doi.org/10.3390/ijms22116109)

183. Kytonen E, editor. Oxalate Structure, functions and occurrence. New York: Nova; 2020. 167 p.
184. Layton AT, Edwards A, Vallon V. Renal potassium handling in rats with subtotal nephrectomy: modeling and analysis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(4):F643-57. doi: [10.1152/ajprenal.00460.2017](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00460.2017)
185. LeBaron TW, Kura B, Kalocayova B, Tribulova N, Slezak J. A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. *Molecules* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 11];24(11):2076. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600250/pdf/molecules-24-02076.pdf> doi: [10.3390/molecules24112076](https://doi.org/10.3390/molecules24112076)
186. Lee CC, Chang CH, Cheng YL, Kuo G, Chen SW, Li YJ, et al. Diagnostic Performance of Cyclophilin A in Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Clin Med*. 2019;9(1):108. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/108>
187. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):846-56. doi: [10.1053/j.ajkd.2018.03.028](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.028)
188. Lemes RPG, Rocha Laurentino M, Castelo LR, Silva Junior G. Sickle Cell Disease and the Kidney: Pathophysiology and Novel Biomarkers. *Contrib Nephrol*. 2021;199:114-21. doi: [10.1159/000517703](https://doi.org/10.1159/000517703)
189. Li J, Hong Z, Liu H, Zhou J, Cui L, Yuan S, Chu X, Yu P. Hydrogen-Rich Saline Promotes the Recovery of Renal Function after Ischemia/Reperfusion Injury in Rats via Anti-apoptosis and Anti-inflammation. *Front Pharmacol*. 2016; 7:106.
190. Liang H, Liao M, Zhao W, Zheng X, Xu F, Wang H, et al. CXCL16/ROCK1 signaling pathway exacerbates acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother*. 2018;98:347-56. doi: [10.1016/j.biopha.2017.12.063](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.063)

191. Lima C, Macedo E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Dis Markers* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 09];2018:4907024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020498/pdf/DM2018-4907024.pdf> doi: [10.1155/2018/4907024](https://doi.org/10.1155/2018/4907024)
192. Lima-Posada I, Portas-Cortés C, Pérez-Villalva R, Fontana F, Rodríguez-Romo R, Prieto R, et al. Gender Differences in the Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition. *Sci Rep* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 25];7(1):12270. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612964/pdf/41598_2017_Article_9630.pdf doi: [10.1038/s41598-017-09630-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09630-2)
193. Liu FT, Xu SM, Xiang ZH, Li XN, Li J, Yuan HB, Sun XJ. Molecular hydrogen suppresses reactive astrogliosis related to oxidative injury during spinal cord injury in rats. *CNS Neurosci Ther*. 2014; 20:778–86.
194. Liu C, Kurokawa R, Fujino M, Hirano S, Sato B, Li XK. Estimation of the hydrogen concentration in rat tissue using an airtight tube following the administration of hydrogen via various routes. *Sci Rep* [Internet]. 2014[cited 2022 Mar 19];4:5485. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep05485.pdf> doi: [10.1038/srep05485](https://doi.org/10.1038/srep05485)
195. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, da Silva Junior GB. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):124-30. doi: [10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107](https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107)
196. Mahi-Birjand M, Yaghoubi S, Abdollahpour-Alitappeh M, Keshtkaran Z, Bagheri N, Pirouzi A, et al. Protective effects of pharmacological agents against aminoglycoside-induced nephrotoxicity: A systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(2):167-86. doi: [10.1080/14740338.2020.1712357](https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1712357)
197. Makris D, Mertens PR, Dounousi E, Giamouzis G, Nseir S. Editorial: Oxidative Stress in the Critically Ill Patients: Pathophysiology and Potential Interventions. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan

13];2018:2353128.

Available

from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889860/pdf/OMCL2018-2353128.pdf> doi: [10.1155/2018/2353128](https://doi.org/10.1155/2018/2353128)

198. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):85-98.

199. Matsumoto S, Ueda T, Kakizaki H. Effect of supplementation with hydrogen-rich water in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2013; 81:226–30.

200. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146-55. doi: [10.1056/NEJMra1805256](https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256)

201. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int.* 2018;94(5):861-9. doi: [10.1016/j.kint.2018.04.024](https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.024)

202. Mihevc M, Petreski T, Maver U, Bevc S. Renal proximal tubular epithelial cells: review of isolation, characterization, and culturing techniques. *Mol Biol Rep.* 2020;47(12):9865-82. doi: [10.1007/s11033-020-05977-4](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05977-4)

203. Moledina DG, Parikh CR. Differentiating Acute Interstitial Nephritis from Acute Tubular Injury: A Challenge for Clinicians. *Nephron.* 2019;143(3):211-6. doi: [10.1159/000501207](https://doi.org/10.1159/000501207)

204. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin Nephrol.* 2018;38(1):3-11. doi: [10.1016/j.semnephrol.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.09.002)

205. Moledina DG, Wilson FP, Kukova L, Obeid W, Luciano R, Kuperman M, et al. Urine interleukin-9 and tumor necrosis factor- α for prognosis of human acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(10):1851-8. doi: [10.1093/ndt/gfaa169](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa169)

206. Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel).* 2018;4(2):49-57. doi: [10.1159/000487671](https://doi.org/10.1159/000487671)

207. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1872-82. doi: [10.1093/eurheartj/ehx035](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx035)

208. Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, Ohta S. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64:753–61.

209. Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:487–92.

210. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007; 13:688–94.

211. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol Ther*. 2014; 144:1–11.

212. Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Curr Pharm Des*. 2011; 17:2241–52.

213. Park EJ, Je J, Dusabimana T, Yun SP, Kim HJ, Kim H, et al. The Uremic Toxin Homocysteine Exacerbates the Brain Inflammation Induced by Renal Ischemia-Reperfusion in Mice. *Biomedicines*. 2022;10(12):3048. doi: [10.3390/biomedicines10123048](https://doi.org/10.3390/biomedicines10123048)

214. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1291-304. doi: [10.3904/kjim.2020.410](https://doi.org/10.3904/kjim.2020.410)

215. Parrish AR. Matrix Metalloproteinases in Kidney Disease: Role in Pathogenesis and Potential as a Therapeutic Target. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:31-65. doi: [10.1016/bs.pmbts.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.001)

216. Pellegrino D, La Russa D, Marrone A. Oxidative Imbalance and Kidney Damage: New Study Perspectives from Animal Models to Hospitalized Patients. *Antioxidants* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 19];8(12):594. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943704/pdf/antioxidants-08-00594.pdf> doi: [10.3390/antiox8120594](https://doi.org/10.3390/antiox8120594)

217. Pianta TJ, Succar L, Davidson T, Buckley NA, Endre ZH. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers. *Toxicol Lett.* 2017;268:63-70. doi: [10.1016/j.toxlet.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.01.001)

218. Pirklbauer M, Schupart R, Fuchs L, Staudinger P, Corazza U, Sallaberger S, et al. Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 11];316(3):F449-62. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajprenal.00431.2018> doi: [10.1152/ajprenal.00431.2018](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00431.2018)

219. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, Gandolfini I, Corrado S, Piotti G, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol.* 2018;31(6):797-812. doi: [10.1007/s40620-018-0498-y](https://doi.org/10.1007/s40620-018-0498-y)

220. Pletz J, Enoch SJ, Jais DM, Mellor CL, Pawar G, Firman JW, et al. A critical review of adverse effects to the kidney: mechanisms, data sources, and in silico tools to assist prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(12):1225-53. doi: [10.1080/17425255.2018.1539076](https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1539076)

221. Plotnikov EY, Pevzner IB, Zorova LD, Chernikov VP, Prusov AN, Kireev II, et al. Mitochondrial Damage and Mitochondria-Targeted Antioxidant Protection in LPS-Induced Acute Kidney Injury. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 09];8(6):176. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617298/pdf/antioxidants-08-00176.pdf> doi: [10.3390/antiox8060176](https://doi.org/10.3390/antiox8060176)

222. Pourafshar N, Pourafshar S, Soleimani M. Urine Ammonium, Metabolic Acidosis and Progression of Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2018;138(3):222-8. doi: [10.1159/000481892](https://doi.org/10.1159/000481892)

223. Pozzoli S, Simonini M, Manunta P. Predicting acute kidney injury: current status and future challenges. *J Nephrol*. 2018;31(2):209-23. doi: [10.1007/s40620-017-0416-8](https://doi.org/10.1007/s40620-017-0416-8)

224. Prabhakar H, Gupta N, editor. Brain and Kidney Crosstalk. *Physiology in Clinical Neurosciences – Brain and Spinal Cord Crosstalks* [Internet]. Springer; 2020[cited 2021 Nov 29]. Kaur S, Kaur M, Singh NP. Normal Physiology of Renal System. p.15-87. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-2325-0_2#citeas

225. Prieto-García L, Vicente-Vicente L, Blanco-Gozalo V, Hidalgo-Thomas O, García-Macías MC, Kurtz A, et al. Pathophysiological mechanisms underlying a rat model of triple whammy acute kidney injury. *Lab Invest*. 2020;100(11):1455-64. doi: [10.1038/s41374-020-0473-9](https://doi.org/10.1038/s41374-020-0473-9)

226. Prommer HU, Maurer J, von Websky K, Freise C, Sommer K, Nasser H, et al. Chronic kidney disease induces a systemic microangiopathy, tissue hypoxia and dysfunctional angiogenesis. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 24];8(1):5317. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-23663-1.pdf> doi: [10.1038/s41598-018-23663-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-23663-1)

227. Pruijm M, Mendichovszky IA, Liss P, Van der Niepen P, Textor SC, Lerman LO, et al. Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 11];33(2):ii22-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6106642/pdf/gfy243.pdf> doi: [10.1093/ndt/gfy243](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy243)

228. Puglisi S, Rossini A, Poli R, Dughera F, Pia A, Terzolo M, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021[cited 2022

Jan 10];12:738848. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567993/pdf/fendo-12-738848.pdf> doi: [10.3389/fendo.2021.738848](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.738848)

229. Radi ZA. Immunopathogenesis of Acute Kidney Injury. *Toxicol Pathol.* 2018;46(8):930-43. doi: [10.1177/0192623318799976](https://doi.org/10.1177/0192623318799976)

230. Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, Ardalan M, Barzegari A, Zununi Vahed S. Molecular pathophysiology of acute kidney injury: The role of sirtuins and their interactions with other macromolecular players. *J Cell Physiol.* 2021;236(5):3257-74. doi: [10.1002/jcp.30084](https://doi.org/10.1002/jcp.30084)

231. Ranghino A, Bruno S, Bussolati B, Moggio A, Dimuccio V, Tapparo M, et al. The effects of glomerular and tubular renal progenitors and derived extracellular vesicles on recovery from acute kidney injury. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 27];8(1):24. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297206/pdf/13287_2017_Article_478.pdf doi: [10.1186/s13287-017-0478-5](https://doi.org/10.1186/s13287-017-0478-5)

232. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 13];21(1):263. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981831/pdf/ijms-21-00263.pdf> doi: [10.3390/ijms21010263](https://doi.org/10.3390/ijms21010263)

233. Reis NG, Francescato HDC, de Almeida LF, Silva CGAD, Costa RS, Coimbra TM. Protective effect of calcitriol on rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in rats. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 27];9(1):7090. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-43564-1.pdf> doi: [10.1038/s41598-019-43564-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-43564-1)

234. Ricci Z, Romagnoli S. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. *Contrib Nephrol.* 2018;193:1-12. doi: [10.1159/000484956](https://doi.org/10.1159/000484956)

235. Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Aceves-Ripoll J, González-Lafuente L, Corbacho-Alonso N, Baldan-Martín M, et al. Analysis of Global Oxidative Status Using Multimarker Scores Reveals a Specific Association Between Renal Dysfunction and Diuretic Therapy in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(7):1198-205. doi: [10.1093/gerona/glab012](https://doi.org/10.1093/gerona/glab012)
236. Rohovyi Y, Tsitrin V, Bilooka Y, Arkchipova L, Bilookiy V. Mechanism of influence of molecular hydrogen on the function of the proximal tubule of the nephron in irritable bowel syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(2):53-62. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.02.006](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.02.006)
237. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;39(10212):1949-64. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)
238. Roy JP, Devarajan P. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. 2020;87(8):600-7. doi: [10.1007/s12098-019-03096-y](https://doi.org/10.1007/s12098-019-03096-y)
239. Russell G, Nenov A, Kisher H, Hancock JT. Molecular Hydrogen as Medicine: An Assessment of Administration Methods. *Hydrogen*. 2021;2(4):444-60. doi: [10.3390/hydrogen2040025](https://doi.org/10.3390/hydrogen2040025)
240. Sancho-Martínez SM, Blanco-Goza V, Quiros Y, Prieto-García L, Montero-Gómez MJ, Docherty NG, et al. Impaired Tubular Reabsorption Is the Main Mechanism Explaining Increases in Urinary NGAL Excretion Following Acute Kidney Injury in Rats. *Toxicol Sci*. 2020;175(1):75-86. doi: [10.1093/toxsci/kfaa029](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa029)
241. Sano M, Tamura T. Hydrogen Gas Therapy: From Preclinical Studies to Clinical Trials. *Curr Pharm Des*. 2021;27(5):650-8. doi: [10.2174/1381612826666201221150857](https://doi.org/10.2174/1381612826666201221150857)
242. Santos RP. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: um estudo longitudinal [dissertation]. Cascavel-Pr; 2018. 101 p.
243. Saso L, Chakrabarti S, Miller E. Pharmaceutical and Pharmacological Aspects of Modulation of Oxidative Stress 2020. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 20];2022:9842198. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8825295/pdf/OMCL2022-9842198.pdf> doi: [10.1155/2022/9842198](https://doi.org/10.1155/2022/9842198)

244. Shao A, Wu H, Hong Y, Tu S, Sun X, Wu Q, Zhao Q, Zhang J, Sheng J. Hydrogen-Rich Saline Attenuated Subarachnoid Hemorrhage-Induced Early Brain Injury in Rats by Suppressing Inflammatory Response: Possible Involvement of NF-kappaB Pathway and NLRP3 Inflammasome. *Mol Neurobiol.* 2016; 53:3462–76.

245. Schifffl H, Lang SM. Current Approach to Successful Liberation from Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Severe Acute Kidney Injury: The Quest for Biomarkers Continues. *Mol Diagn Ther.* 2021;25(1):1-8. doi: [10.1007/s40291-020-00498-z](https://doi.org/10.1007/s40291-020-00498-z)

246. Shinji T, Tetsuhiro T, Masaomi N. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2014;307(11):F1187-F1195.

247. Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, Bachmann S, Eckardt KU, Scholl UI, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(5):335-49. doi: [10.1038/s41581-021-00394-7](https://doi.org/10.1038/s41581-021-00394-7)

248. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(3):554-72. doi: [10.1111/apha.12764](https://doi.org/10.1111/apha.12764)

249. Schuh CD, Polesel M, Platonova E, Haenni D, Gassama A, Tokonami N, et al. Combined Structural and Functional Imaging of the Kidney Reveals Major Axial Differences in Proximal Tubule Endocytosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(11):2696-712. doi: [10.1681/ASN.2018050522](https://doi.org/10.1681/ASN.2018050522)

250. Scindia PhD Y, Leeds Md J, Swaminathan Md S. Iron Homeostasis in Healthy Kidney and its Role in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):76-84. doi: [10.1016/j.semnephrol.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.006)

251. Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, Doldo E, et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin*

Med [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 25];9(6):1995. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355625/pdf/jcm-09-01995.pdf> doi: [10.3390/jcm9061995](https://doi.org/10.3390/jcm9061995)

252. Shankel T, Shankel S. Urinary Sodium/Potassium Ratio in Acute Kidney Injury Accurately Differentiates Prerenal Azotemia from Acute Tubular Necrosis. *Acta Medica Marisiensis*. 2019;65(3):103-10. doi: [10.2478/amma-2019-0011](https://doi.org/10.2478/amma-2019-0011)

253. Sharifi-Rad M, Kumar NVA, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol* [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 07];11:694. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347016/pdf/fphys-11-00694.pdf> doi: [10.3389/fphys.2020.00694](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694)

254. Siew ED, Abdel-Kader K, Perkins AM, Greevy RA Jr, Parr SK, Horner J, et al. Timing of Recovery From Moderate to Severe AKI and the Risk for Future Loss of Kidney Function. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):204-13. doi: [10.1053/j.ajkd.2019.05.031](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.031)

255. Sirolli V, Pieroni L, Di Liberato L, Urbani A, Bonomini M. Urinary Peptidomic Biomarkers in Kidney Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 27];21(1):96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982248/pdf/ijms-21-00096.pdf> doi: [10.3390/ijms21010096](https://doi.org/10.3390/ijms21010096)

256. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1219-29.

257. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinacs*. 2020;36(1):125-40. doi: [10.1016/j.ccc.2019.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.010)

258. Strausser SA, Nakano D, Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(4):314-22. doi: [10.1097/MNH.0000000000000424](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000424)

259. Sun T, Jiang D, Rosenkrans ZT, Ehlerding EB, Ni D, Qi C, et al. A Melanin-Based Natural Antioxidant Defense Nanosystem for Theranostic Application in Acute Kidney Injury. *Adv Funct Mater* [Internet]. 2019[cited 2022 Mar 22];29(48):10.1002/adfm.201904833. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.201904833> doi: [10.1002/adfm.201904833](https://doi.org/10.1002/adfm.201904833)
260. Tanaka Y, Hatakeyama S, Tanaka T, Yamamoto H, Narita T, Hamano I, et al. The influence of serum uric acid on renal function in patients with calcium or uric acid stone: A population-based analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 26];12(7):e0182136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536286/pdf/pone.0182136.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0182136](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182136)
261. Tang C, Hu Y, Gao J, Jiang J, Shi S, Wang J, et al. Dexmedetomidine pretreatment attenuates myocardial ischemia reperfusion induced acute kidney injury and endoplasmic reticulum stress in human and rat. *Life Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 11];257:118004. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520307542?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.lfs.2020.118004](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118004)
262. Tasneem S, Liu B, Li B, Choudhary MI, Wang W. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacol Res*. 2019;139:126-40. doi: [10.1016/j.phrs.2018.11.001](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.001)
263. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Torres-Ortiz A, Acharya P, et al. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 13];9(4):1104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230860/pdf/jcm-09-01104.pdf> doi: [10.3390/jcm9041104](https://doi.org/10.3390/jcm9041104)
264. Tomsa AM, Alexa AL, Junie ML, Rachisan AL, Ciumarnean L. Oxidative stress as a potential target in acute kidney injury. *Peer J* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 23];7:e8046. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858818/pdf/peerj-07-8046.pdf>

doi: [10.7717/peerj.8046](https://doi.org/10.7717/peerj.8046)

265. Thau MR, Bhatraju PK. Sub-Phenotypes of Acute Kidney Injury: Do We Have Progress for Personalizing Care? *Nephron*. 2020;144(12):677-9. doi: [10.1159/000511321](https://doi.org/10.1159/000511321)

266. Tsai HH, Yen RF, Lin CL, Kao CH. Increased risk of dementia in patients hospitalized with acute kidney injury: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2022 Feb 10];12(2):e0171671. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5305096/pdf/pone.0171671.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0171671](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171671)

267. Udupa V, Prakash V. Gentamicin induced acute renal damage and its evaluation using urinary biomarkers in rats. *Toxicol Rep*. 2018;6:91-9. doi: [10.1016/j.toxrep.2018.11.015](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.015)

268. Ullah MM, Basile DP. Role of Renal Hypoxia in the Progression From Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2019;39(6):567-80. doi: [10.1016/j.semnephrol.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.10.006)

269. Vaara ST, Bhatraju PK, Stanski NL, McMahan BA, Liu K, Joannidis M, et al. Subphenotypes in acute kidney injury: a narrative review. *Critical Care*. 2022;26:251. doi: [10.1186/s13054-022-04121-x](https://doi.org/10.1186/s13054-022-04121-x)

270. Veiga AC, Milanez MIO, Ferreira GR, Lopes NR, Santos CP, De Angelis K, et al. Selective afferent renal denervation mitigates renal and splanchnic sympathetic nerve overactivity and renal function in chronic kidney disease-induced hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(4):765-73. doi: [10.1097/HJH.0000000000002304](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002304)

271. Viggiano D, Wagner CA, Blankestijn PJ, Bruchfeld A, Fliser D, Fouque D, et al. Mild cognitive impairment and kidney disease: clinical aspects. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):10-7. doi: [10.1093/ndt/gfz051](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz051)

272. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(8):452-69. doi: [10.1038/s41581-020-0266-9](https://doi.org/10.1038/s41581-020-0266-9)

273. Vlachopoulos G, Schizas D, Hasemaki N, Georgalis A. Pathophysiology of Contrast-Induced Acute Kidney Injury (CIAKI). *Curr Pharm Des.* 2019;25(44):4642-7. doi: [10.2174/1381612825666191210152944](https://doi.org/10.2174/1381612825666191210152944)

274. Waikar S, Murray P, Singh A, editor. Core Concepts in Acute Kidney Injury [Internet]. New York: Springer; 2018[cited 2022 Mar 27]. Ostermann M. Epidemiology, Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Acute Kidney Injury. p. 3-11. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-8628-6_1

275. Wan H, Yang Y, Li M, Liu X, Sun Y, Wang K, et al. Activation of AK005401 aggravates acute ischemia/reperfusion mediated hippocampal injury by directly targeting YY1/FGF21. *Aging (Albany NY).* 2019;11(14):5108-23. doi: [10.18632/aging.102106](https://doi.org/10.18632/aging.102106)

276. Wang J, Hou Y, Duan D, Zhang Q. The Structure and Nephroprotective Activity of Oligo-Porphyrin on Glycerol-Induced Acute Renal Failure in Rats. *Mar Drugs* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 19];15(5):135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450541/pdf/marinedrugs-15-00135.pdf> doi: [10.3390/md15050135](https://doi.org/10.3390/md15050135)

277. Wang WX, Zhao ZR, Bai Y, Li YX, Gao XN, Zhang S, et al. Sevoflurane preconditioning prevents acute renal injury caused by ischemia-reperfusion in mice via activation of the Nrf2 signaling pathway. *Exp Ther Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 03];23(4):303. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931593/pdf/etm-23-04-11232.pdf> doi: [10.3892/etm.2022.11232](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11232)

278. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(11):697-711. doi: [10.1038/nrneph.2017.119](https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.119)

279. Wang Y, Cai J, Tang C, Dong Z. Mitophagy in Acute Kidney Injury and Kidney Repair. *Cells* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 10];9(2):338. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072358/pdf/cells-09-00338.pdf> doi: [10.3390/cells9020338](https://doi.org/10.3390/cells9020338)

280. Weiner ID, Verlander JW. Ammonia Transporters and Their Role in Acid-Base Balance. *Physiol Rev.* 2017;97(2):465-94. doi: [10.1152/physrev.00011.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2016)

281. Weiner ID, Verlander JW. Emerging Features of Ammonia Metabolism and Transport in Acid-Base Balance. *Semin Nephrol.* 2019;39(4):394-405. doi: [10.1016/j.semnephrol.2019.04.008](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.04.008)

282. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):354-68. doi: [10.1080/10408363.2021.1879000](https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1879000)

283. Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA. Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):469-82. doi: [10.1681/ASN.2019070677](https://doi.org/10.1681/ASN.2019070677)

284. Wu CJ, Bao ML, Wang Q, Wang XN, Liu XS, Shi HB, et al. Acute kidney damage induced by low- and iso-osmolar contrast media in rats: Comparison study with physiologic MRI and histologic-gene examination. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(1):291-302. doi: [10.1002/jmri.25346](https://doi.org/10.1002/jmri.25346)

285. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab.* 2018;19(7):559-67. doi: [10.2174/1389200218666171108154419](https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419)

286. Xue Q, Yang L, Wang H, Han S. Silence of Long Noncoding RNA SNHG14 Alleviates Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury by Regulating miR-124-3p/MMP2 Axis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 15];2021:8884438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7803415/pdf/BMRI2021-8884438.pdf> doi: [10.1155/2021/8884438](https://doi.org/10.1155/2021/8884438)


287. Yeung KK, Richir M, Hanrath P, Teerlink T, Kompanowska-Jeziarska E, Musters RJ, van Leeuwen PA, Wisselink W, Tangelder GJ. Infrarenal aortic-clamping after renal ischaemia aggravates acute renal failure. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41:605–15.

288. Zhang Y, Su WJ, Chen Y, Wu TY, Gong H, Shen XL, Wang YX, Sun XJ, Jiang CL. Effects of hydrogen-rich water on depressive-like behavior in mice. *Sci Rep.* 2016; 6:23742.

289. Zhao Y, Pu M, Wang Y, Yu L, Song X, He Z. Application of nanotechnology in acute kidney injury: From diagnosis to therapeutic implications. *J Control Release.* 2021;336:233-51. doi: [10.1016/j.jconrel.2021.06.026](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.026)

Додатки. Акти впровадження результатів дослідження.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, заслужений діяч науки і техніки України, д.біол.н., професор Іван КЛІЩ
 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії шурів.
2. **Установа – розробник, автори:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Роговий Ю.С., Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 -Rohovyi YY, Tsitrin VY, Bilookiy VV, Sheremet MI, Kolesnik OV. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. Journal of Medicine and Life. 2022;15(11):1397-402. doi: [10.25122/jml-2022-0155](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0155) (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q3).
 -Rohovyi Y, Tsitrin V. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії шурів. In: Proceedings of the 1th International scientific and practical conference Current issues of science and integrated technologies; 2023 Jan 10-13; Milan, Italy. Milan: International Science Group; 2023, p. 306-11. doi: [10.46299/ISG.2023.1.1](https://doi.org/10.46299/ISG.2023.1.1)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології закладу вищої освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нирок».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 закладу вищої освіти
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я.Горбачевського
 д. мед. н., професор



Ольга ДЕНЕФІЛЬ

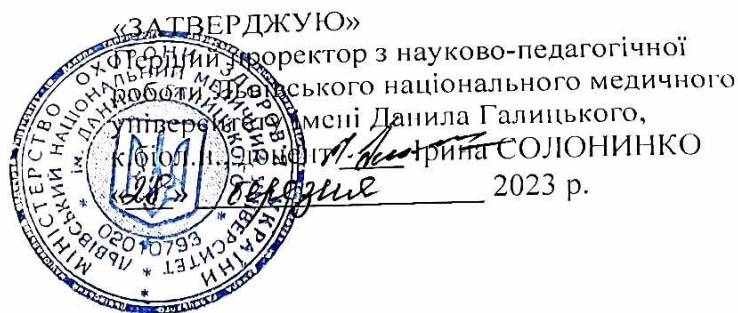


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії.
2. **Установа – розробник, автори:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Роговий Ю.Є., Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 - Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10)
 - Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології закладу вищої освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нирок».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозицій:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 закладу вищої освіти
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я.Горбачевського
 д. мед. н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії.
2. **Установа – розробник, автори:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Роговий Ю.Є., Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 - Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10)
 - Роговий ЮЄ, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нирок».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри патофізіології, д. мед.н, проф.,

заслужений працівник освіти України,

Львівського національного

медичного університету імені Данила Галицького

Михайло РЕГЕДА



Директор з науково-педагогічної діяльності
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
Людмила СОЛОНІНКО
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії шурів.
2. **Установа – розробник, автори:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології, Роговий Ю.С., Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 - Rohovyi YY, Tsitrin VY, Bilookiy VV, Sheremet MI, Kolesnik OV. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(11):1397-402. doi: [10.25122/jml-2022-0155](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0155) (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q3).
 - Rohovyi Y, Tsitrin V. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії шурів. In: *Proceedings of the 1st International scientific and practical conference Current issues of science and integrated technologies*; 2023 Jan 10-13; Milan, Italy. Milan: International Science Group; 2023. p. 306-11. doi: [10.46299/ISG.2023.1.1](https://doi.org/10.46299/ISG.2023.1.1)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нирок».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патофізіології, д. мед.н, проф.,
заслужений працівник освіти України,
Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького


Михайло РЕГЕЛА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор Сергій ЗЕМСКОВ

«27»

03

2023

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Механізми впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії.
2. **Установа – розробник, автори:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Роговий Ю.С., Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 - Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10)
 - Роговий ЮС, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології закладу вищої освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділів «Патофізіологія нирок» та «Гіпоксія».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри патофізіології
закладу вищої освіти
Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця
д. мед. н.



Сергій ЗЯБЛІЦЕВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.мед.н., професор Сергій ЗЕМСКОВ

«27» _____ 2023 рр.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Механізми впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії.
2. **Установа – розробник, автори:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Роговий Ю.С., Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 - Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10)
 - Роговий ЮС, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології закладу вищої освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділів «Патофізіологія нирок» та «Гіпоксія».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри патофізіології
закладу вищої освіти
Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця
д. мед. н.

Сергій ЗЯБЛІЦЕВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків
Буковинського державного медичного
університету ім. І. М. П. Я. І. М. П. Я. І. М. П. Я.
професор Мар'яна ГРИЦЮК
« » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії щурів.
- 2. Установа – розробник, автори:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Роговий Ю.С., Цитрін В. Я.
- 3. Джерела інформації:**
 - Rohovyi YY, Tsitirin VY, Bilookiy VV, Sheremet MI, Kolesnik OV. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. Journal of Medicine and Life. 2022;15(11):1397-402. doi: [10.25122/jml-2022-0155](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0155) (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q3).
 - Rohovyi Y, Tsitirin V. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії щурів. In: Proceedings of the 1st International scientific and practical conference Current issues of science and integrated technologies; 2023 Jan 10-13; Milan, Italy. Milan: International Science Group; 2023, p. 306-11. doi: [10.46299/ISG.2023.1.1](https://doi.org/10.46299/ISG.2023.1.1)
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету.
- 5. Форма впровадження:** у науковий процес кафедри при виконанні планової НДР.
- 6. Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
- 7. Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
закладу вищої освіти
Буковинського державного
медичного університету
д. мед. н., професор

Юрій РОГОВИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету,
доцент Ігор GERUSHI

«__» _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії.
2. **Установа – розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 - Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10)
 - Роговий ЮС, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нирок».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
закладу вищої освіти
Буковинського державного
медичного університету
д. мед. н., професор

Юрій РОГОВИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка

Івано-Франківського національного

медичного університету

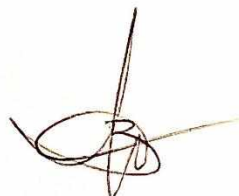
Д.біол.н., проф. Ганна ЄРСТЕНЮК

_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії щурів.
2. **Установа – розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – Цитрін В. Я.
3. **Джерела інформації:**
 -Rohovyi YY, Tsitrin VY, Bilookiy VV, Sheremet MI, Kolesnik OV. Effect of water diuresis with hydrogen saturation on the course of acute kidney damage during the separation of oxidation and phosphorylation. Journal of Medicine and Life. 2022;15(11):1397-402. doi: [10.25122/jml-2022-0155](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0155) (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q3).
 -Rohovyi Y, Tsitrin V. Вплив водного діурезу з насиченням воднем на функціонально-біохімічний стан нирок за роз'єднання окиснення і фосфорування у середньостійких до гіпоксії щурів. In: Proceedings of the 1th International scientific and practical conference Current issues of science and integrated technologies; 2023 Jan 10-13; Milan, Italy. Milan: International Science Group; 2023, p. 306-11. doi: [10.46299/ISG.2023.1.1](https://doi.org/10.46299/ISG.2023.1.1)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нирок».
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри патофізіології
 Івано-Франківського національного
 медичного університету,
 заслужений діяч науки і техніки України,
 доктор медичних наук, професор



Любомир ЗАЯЦЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка

Івано-Франківського національного
медичного університету

д.б.о.л.н. проф. Ганна ЕРСТЕНЮК
2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії.
- 2. Установа – розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – Цитрін В. Я.
- 3. Джерела інформації:**
 - Патофізіологія впливу молекулярного водню на перебіг гострого ушкодження нирок при гемічній гіпоксії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):50-7. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.10)
 - Роговий ЮС, Цитрін ВЯ. Вплив водного діурезу з насиченням молекулярним воднем на функціональний стан нирок за гострої гемічної гіпоксії середнього ступеня тяжкості. In: Proceedings of the 13th International scientific and practical conference Eurasian scientific discussion; 2023 Jan 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2023, p 76-80.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
- 5. Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри при читанні лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нирок».
- 6. Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
- 7. Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри патофізіології
Івано-Франківського національного
медичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Любомир ЗАЯЦЬ