

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

**ПАСЕВИЧ СВІТЛАНА ПЕТРІВНА**

**УДК 616.61-008.64-06:616-001.81**

**ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ  
ЗА УМОВ ЕКЗОГЕННОЇ ГІПОКСІЇ**

**14.03.04 – патологічна фізіологія**

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



**Дисертацією є рукопис.**

**Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.**

**Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,  
Заморський Ігор Іванович, Буковинський державний  
медичний університет МОЗ України, м. Чернівці,  
завідувач кафедри фармакології.**

**Офіційні опоненти:**

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

**доктор медичних наук, професор Ткачук Світлана Сергіївна, Буковинський державний  
медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології.**

Захист відбудеться « 23 » червня 2010 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради  
К 76.600.02 у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України (58000, м.  
Чернівці, Театральна пл. 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного  
університету МОЗ України (58000, м. Чернівці, Театральна пл. 2).

Автореферат розісланий «21» травня 2010 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**кандидат медичних наук, доцент**

**І. Р. Тимофійчук**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гіпоксія є одним із біологічно значущих факторів, з яким людина зустрічається впродовж усього свого життя (Сороко С.И. и др., 2005; Ходоровський Г.І. та ін., 2006). Незважаючи на майже 300-літню історію свого вивчення, вона залишається однією з центральних проблем сучасної патології, адже складна динаміка цього процесу, залученість до нього широкого спектру функціонально-метаболических систем визначають множинність лімітуючих ділянок і механізмів, які лежать в її основі (Лукьянова Л.Д. и др., 2007).

Наслідки впливу гіпоксії двоякі і протилежно направлені: гіпоксія викликає патологічні зміни на тканинному, клітинному та молекулярному рівнях, а розлади метаболізму спостерігаються не тільки при її безпосередньому впливі (Wu Xiong-Zhi, Safran M. et al., 2006; Tissot van Patot et al., 2009), але й у віддаленому постгіпоксичному періоді (Граф А.В. и др., 2006), відіграючи велику роль у патогенезі багатьох захворювань. Крім деструктивного впливу, гіпоксія справляє і суттєву та вже доведену конструктивну дію. Вона супроводжується імуномодулювальним ефектом (Maltzman J.S., 2008), підвищує неспецифічну резистентність організму та стійкість до екстремальних впливів (Шевченко Ю.Л., 2000), належить до ключової ланки процесів тканинної репарації (Буравкова Л.Б. и др., 2007).

Враховуючи помітну трансформацію уявлень про гіпоксію як чинник, який діє на організм постійно, навіть за умов порівняного спокою (Агаджанян Н.А. и др., 2003; Ясінська О.В., 2005), на сучасному етапі розвитку медицини особливо актуального значення набуває вивчення впливу хронічної екзогенної гіпоксії на організм людини, а саме на функціональну здатність нирок, адже ці питання в літературі практично не висвітлені.

Гостра ниркова недостатність – один із основних синдромів, який асоціюється з високою летальністю та досить часто розвивається у хворих у критичному стані і є в таких випадках незалежним фактором ризику смерті (Томилина Н.А. и др., 2009). Приблизно від 10 % до 40 % усіх випадків гострої ниркової недостатності виникає міоглобінурична її форма внаслідок рабдоміолізу (Singh D. et al., 2004; Chander V. et al., 2006), однією із провідних причин якого залишається токсична дія ряду речовин на скелетні м'язи (Миронов Л.Л., 2006; [Anaforoglu I. et al., 2008](#)). Вважають, що основними ланками в патогенезі розвитку гострої ниркової недостатності внаслідок уведення гліцеролу є розвиток окисного стресу, звуження ниркових судин та гострий каналцевий некроз (Polo-Romero F.J. et al., 2004; [Rieger E. et al., 2008](#); Ustundag S. et al., 2009).

Гостра ниркова недостатність ускладнює перебіг близько 200 захворювань (Возіанов О.Ф. та ін., 2003), а отже розвивається в більшості випадків на фоні вже наявної гіпоксії. Проте перебіг

гострої ниркової недостатності за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії та шляхи патогенетичної корекції цих порушень залишилися поза увагою науковців, що свідчить про необхідність та актуальність подібних досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) “Особливості фотоперіодичних змін структури і функції органів нейроендокринної системи в умовах екзогенної гіпоксії” (№ державної реєстрації 0103U004048). Автор є співвиконавцем зазначеної теми та виконавцем фрагменту: “Перебіг гострої ниркової недостатності за умов екзогенної гіпоксії”. Тема дисертації затверджена проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 57 від 22.03.2007 року).

**Мета дослідження:** з'ясувати особливості перебігу гострої ниркової недостатності за умов екзогенної хронічної гіпобаричної гіпоксії та експериментально обґрунтувати доцільність використання мексидолу і емоксипіну для корекції цього стану.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вплив хронічної гіпобаричної гіпоксії в динаміці її розвитку на екскреторну, іоно- та кислотнорегульовальну функції нирок.
2. Дослідити вплив хронічної гіпобаричної гіпоксії в динаміці її розвитку на стан пероксидації ліпідів і білків у плазмі крові та кірковій речовині нирок щурів.
3. З'ясувати вплив хронічної гіпобаричної гіпоксії на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності за показниками вільнорадикального окиснення, антиоксидантного захисту, функцій нирок.
4. Визначити вплив мексидолу та емоксипіну в лікувальному режимі уведення на функціональний стан нирок при гострій нирковій недостатності за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії.
5. Визначити вплив мексидолу та емоксипіну в лікувальному режимі уведення на процеси перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантної системи в плазмі крові і кірковій речовині нирок щурів при гострій нирковій недостатності за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії та порівняти ефективність цих препаратів.

*Об'єкт дослідження:* гостра ниркова недостатність, екзогенна гіпоксія.

*Предмет дослідження:* функція нирок при хронічній гіпобаричній гіпоксії в динаміці її розвитку, процеси пероксидації ліпідів і білків та вплив антигіпоксантів (мексидолу і емоксипіну) за даних експериментальних умов.

*Методи дослідження:* патофізіологічні (гліцеролова модель гострої ниркової недостатності, модель хронічної гіпобаричної гіпоксії); функціональні (екскреторна, іонорегульовальна, кислотнорегульовальна функції нирок за умов водного навантаження); біохімічні (показники вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, антиоксидантного захисту); фармакологічні (вплив препаратів мексидолу і емоксипіну на функціональний стан

нирок, процеси пероксидації та антиоксидантного захисту); статистичні (методи варіаційної статистики).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано нові дані про стан вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, активність антиоксидантної системи плазми крові й нирок щурів, зміни функціонального стану нирок при хронічній гіпобаричній гіпоксії в динаміці її розвитку.

Уперше розкрито нові особливості перебігу експериментальної гострої ниркової недостатності за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії, а саме: стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу плазми крові і нирок щурів та зміни функціональної діяльності нирок. З'ясовано, що хронічна гіпобарична гіпоксія істотно погіршує перебіг міоглобінуричної гострої ниркової недостатності за рахунок зміщення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу плазми крові і нирок щурів у бік посилення вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та пригнічення активності антиоксидантної системи поряд з індукцією виражених розладів екскреторної, іонорегулювальної та кислотнорегулювальної функцій нирок.

Уперше показано ефективність впливу мексидолу та емоксипіну на стан вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, активність антиоксидантної системи плазми крові й нирок щурів та функціональний стан нирок при експериментальній гострій нирковій недостатності та її поєднанні із впливом хронічної гіпоксії. Уперше доведено, що одноразове внутрішньоочеревинне уведення тваринам мексидолу та емоксипіну в дозі 100 мг/кг практично нормалізує вміст продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, відновлює активність антиоксидантної системи в плазмі крові й нирках щурів та корегує порушення функціонального стану нирок при експериментальній гострій нирковій недостатності та її поєднанні із впливом хронічної гіпоксії. Уперше продемонстровано більшу нефропротекторну ефективність мексидолу при його одноразовому уведенні в умовах модельованої патології порівняно з одноразовим уведенням препарату емоксипіну. Доповнено перелік антиоксидантів як одного з перспективних засобів фармакологічної корекції гострої ниркової недостатності. Розширено уяву про фармакологічну ефективність мексидолу та емоксипіну як нефропротекторних препаратів.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом на корисну модель № 48628 від 14.10.2009 р.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведених досліджень розширюють та поглиблюють існуючі знання про перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії. Препарати мексидол та емоксипін, враховуючи їх виражені антиоксидантні та антигіпоксичні властивості, можуть бути

рекомендовані для подальшого вивчення можливості корекції гострої ниркової недостатності, яка супроводжується активацією вільнорадикальних процесів, зниженням антиоксидантного захисту організму та розвитком енергодефіциту, що розширює їх фармакологічні властивості.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні патологічної та нормальної фізіології, медичної хімії, фармакології та фармації, урології та реаніматології, у роботі науково-дослідних лабораторій із відповідним науковим спрямуванням, при написанні підручників та монографій із зазначених галузей теоретичної медицини.

Результати досліджень впроваджено в науковий та навчальний процеси кафедр патологічної фізіології і фармакології з курсом клінічної фармакології Івано-Франківського національного медичного університету, патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету м. Харкова, фармакології з курсом клінічної фармакології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, біохімії і фармакології Сумського державного медичного університету, фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора в отримання наукових результатів є основним і полягає у визначенні напрямку, об'єму і методів дослідження; постановці мети і формулюванні завдань; у самостійному виконанні всіх експериментальних досліджень; у статистичному аналізі та узагальненні результатів; підготовці наукових робіт до друку, написанні та оформленні дисертації. Науковий аналіз одержаних даних та формулювання головних положень і висновків здійснено сумісно з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на IV, V і VI Міжнародних медико-фармацевтичних конференціях студентів та молодих вчених (Чернівці, 2007, 2008, 2009), науково-практичній конференції “Роль месенджерних систем у патогенезі патологічних процесів різної етіології” (Тернопіль, 2007), III Международной Пироговской студенческой научной медицинской конференции (Москва, 2008), V Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю “Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів” (Запоріжжя, 2008), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини” (Луганськ, 2008), XVI Российском национальном конгрессе “Человек и лекарство” (Москва, 2009), XV межгородской конференции молодых ученых “Актуальные проблемы патофизиологии” (Санкт-Петербург, 2009), VII International Conference of Student Research Groups of Medical Universiti of Warsaw (Starogard Gdański, 2009), науково-практичній конференції “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій” (Чернівці, 2009), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Досягнення і перспективи експериментальної і

клінічної біохімії” (Тернопіль, 2009); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Медична наука – 2009” (Полтава, 2009).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, із них 5 (одноосібна – 1) – у фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 12 – у матеріалах конференцій та конгресів, 1 деклараційний патент на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 153 сторінки) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків. Текст дисертації ілюстровано 49 таблицями та 17 рисунками, список літератури містить 310 бібліографічних описів, із них 136 – іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на 260 нелінійних статевозрілих самцях білих щурів масою 120-180 г. Усі втручання та евтаназія тварин проводилися паралельно в дослідних та контрольних групах із дотриманням Директиви ЄЕС № 609 (1986) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. “Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин”. Досліди проведені згідно з вимогами комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 38 від 17.09.2009 р.).

За 4 дні до початку експерименту тварин переводили на постійний режим харчування (зерно пшениці), доступ до води не обмежували. Тварини були розподілені на групи: 1-ша – інтактні щури, які виводилися з експерименту одночасно з дослідними для визначення контрольних показників; 2-га – щури, яким моделювали хронічну гіпоксію; 3-тя – щури, яким створювали гостру ниркову недостатність (ГНН); 4-та – щури з поєднанням ГНН та хронічної гіпоксії; 5-та – тварини, яким вводили внутрішньоочеревино розчинник в об’ємі, еквівалентному об’ємам препаратів; 6-та та 7-ма – тварини, які за фізіологічних умов одержували емоксипін та мексидол без моделювання патології; 8-ма та 9-та – тварини, які після моделювання хронічної гіпоксії одержували емоксипін та мексидол відповідно; 10-та та 11-та – тварини з ГНН, які одержували емоксипін та мексидол відповідно; 12 та 13 – тварини з поєднанням ГНН і гіпоксії, які одержували емоксипін та мексидол відповідно.

Гіпобаричну гіпоксію моделювали в модифікованій проточній барокамері імітацією підйому щурів на висоту 4000 м над рівнем моря (463 мм рт. ст.) зі швидкістю 24 км/год (Ясінська О.В. та ін., 2006). На цій висоті тварин утримували впродовж 2-х год щоденно від 1-го до 4-х тижнів у ранішні години доби.

Міоглобінуричну ГНН спричиняли внутрішньом'язовим уведенням щурам 50 % водного розчину гліцеролу (8 мл/кг) (Chander V. et al., 2004).

Емоксипін (ТОВ “Здро́во”, Україна) та мексидол (ООО “Фармасофт”, Росія) вводили внутрішньоочеревинно одноразово в дозі 100 мг на 1 кг маси тіла після моделювання хронічної гіпоксії (2 тижні) та ГНН (через 6 год після уведення гліцеролу) (Важнича О.М., 2001, Аракелян Н.Г. та ін., 2007). Вплив препаратів на функцію нирок у тварин досліджували на фоні водного навантаження, яке створювали внутрішньошлунковим уведенням питної води кімнатної температури в об'ємі 5 % від маси тіла, після чого збирали сечу протягом 2-х год. Тварин забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 24 та 48 год з моменту моделювання ГНН.

Екскреторну функцію нирок оцінювали за показниками діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води, концентрації та екскреції білка в сечі. Визначення концентрації креатиніну в сечі здійснювали за Фоліним (Берхин Е.Б. и др., 1972), а концентрацію креатиніну в плазмі крові – фотоколометрично (Тиц Н.У., 1997). Білок в сечі визначали сульфосаліциловим методом (Михеева А.И. и др., 1969). Іонорегульовальну функцію оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та його концентрації в сечі, абсолютної та відносної реабсорбції, фільтраційного заряду та кліренсу іонів натрію, концентраційного індексу іонів натрію, величинами проксимального та дистального транспорту цього катіону. Концентрацію іонів калію та натрію в плазмі крові та сечі визначали методом полум'яної фотометрії (Рябов С.И. и др., 1997). Кислотнорегульовальну функцію нирок характеризували за концентрацією активних іонів водню в сечі (рН сечі), екскрецією титрованих кислот і аміаку (Магальяс В.М. та ін., 2001). Уміст в сечі титрованих кислот і аміаку досліджували титрометрично (Рябов С.И. и др., 1979). Стандартизації показників функцій нирок досягали доведенням їх до одиниці на 100 г маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату на 100 мкл.

У кірковій речовині нирок та в плазмі крові визначали вміст малонового альдегіду (МА) за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (Стальная Л.Д. и др., 1977), активність каталази та глутатіонпероксидази (ГП) оцінювали спектрофотометрично (Королюк М.А. и др., 1988; Геруш І.В. та ін., 1998). Вміст продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) у крові та в тканині нирок визначали за утворенням гідразонів характерного спектру поглинання (Мещишен І.Ф. та ін., 2002). У плазмі крові вивчали рівень церулоплазміну (ЦП) та сполук з HS-групами (Колб В.Г. и др., 1982; Мещишен І.Ф. та ін., 2002). Достовірність отриманих результатів визначали, використовуючи параметричний критерій Стьюдента. Для виявлення залежності змін проводили кореляційний аналіз окремих показників. Зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Для статистичних розрахунків використовували комп'ютерні програми “Statgraf” та “Statistica 5”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За нашими даними, зміщення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги плазми крові в бік інтенсифікації пероксидації макромолекул із накопиченням їх руйнівних метаболітів та пригніченням антиоксидантного захисту спостерігалось з першого тижня впливу гіпоксії (табл. 1).

Таблиця 1

**Зміни пероксидного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи в крові та нирках щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Показники	Інтактні тварини	Тривалість гіпоксії, тижні			
		1	2	3	4
Вміст МА у крові,	11,7±0,9	16,3±0,9*	21,4±2,5*	19,0±2,2*	16,6±1,2*
Вміст МА у нирках,	31,2±3,3	61,2±3,5*#	53,6±1,6*#	46,9±2,5*	61,6±2,6*#
Вміст ОМБ у нирках, о.о.г./г	16,8±0,7	32,6±1,4*	22,9±1,8*#	29,2±1,8*	32,7±2,0*
Вміст ЦП у крові, мг/л	163±3,57	232±5,99*#	214±9,9*#	286±6,04*	425±13,8*#
Активність ГП у крові,	104±3,86	56,7±2,9*#	63,6±3,6*#	33,9±3,1*	49,4±3,4*#
Активність ГП у нирках,	115±4,90	116±6,63#	87,0±7,43*#	64,4±5,71*	86,6±7,40*#
Активність каталази у	14,5±1,1	18,2±1,5*#	16,1±2,1#	8,11±0,8*	10,7±0,5*#
Активність каталази у	21,7±0,7	15,6±1,0*#	14,4±1,1*#	5,50±0,2*	16,6±1,3*#

Примітка: статистично значущі зміни ( $p \leq 0,05$ ): \* – порівняно з контролем, # – порівняно з третім тижнем впливу хронічної гіпоксії

Накопичення продуктів пероксидації ліпідів і білків у плазмі крові, які в подальшому реалізують пошкоджувальні ефекти оксидативного стресу на клітину в цих умовах, було максимально вираженим на першому та другому тижнях впливу гіпоксії, а депресія антиоксидантної системи – на третьому. Відсутність компенсації в цей період дії хронічної гіпоксії шляхом збільшення утилізації цих метаболітів пероксидації макромолекул вказує, що антиоксидантна система вже не здатна утримувати баланс антиоксидантів і прооксидантів. Вміст ЦП на першому та другому тижнях впливу гіпоксії інтенсивно зріс, проте це поєднувалося з виснаженням вмісту сполук із HS-групами, що підтверджує декомпенсацію антиоксидантної відповіді.

Максимальне зниження системи антирадикального захисту (активність ГП зменшилася в 1,8 раза, а каталази – у 3,9 раза) на третьому тижні впливу хронічної гіпоксії ми відзначили і в тканині нирок, внаслідок цього на четвертому тижні впливу гіпоксії спостерігалось найбільш істотне накопичення перекисів ліпідів і білків.

Найбільш виражені порушення екскреторної, Найбільш виражені порушення екскреторної, іонорегулювальної та кислото регулювальної функції нирок спостерігаються на четвертому тижні експерименту (табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив хронічної гіпобаричної гіпоксії в динаміці її розвитку на функціональну діяльність нирок щурів (M±m, n=7)**

Показники	Інтактні тварини	Терміни впливу гіпоксії, тижні			
		1	2	3	4
Діурез, мл/2 год	4,37±0,34	3,47±0,11* <sup>‡</sup>	3,82±0,06 <sup>‡</sup>	3,43±0,13* <sup>‡</sup>	2,70±0,23*
ШКФ, мкл/хв	632±39,9	657±39,8 <sup>‡</sup>	599±8,83 <sup>‡</sup>	485±34,7* <sup>‡</sup>	339±26,1*
Е білка, мг/2 год	0,02±0,01	0,09±0,01* <sup>‡</sup>	0,11±0,01*	0,17±0,01* <sup>‡</sup>	0,11±0,01*
Е <sub>№</sub> <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	1,22±0,12	1,53±0,06* <sup>‡</sup>	2,32±0,11*	2,39±0,21*	2,37±0,24*
Тр <sub>№</sub> <sup>+</sup> , ммоль/2 год	9,66±0,70	9,67±0,66 <sup>‡</sup>	9,81±0,24 <sup>‡</sup>	8,89±0,71 <sup>‡</sup>	6,23±0,55*
Е <sub>ІК</sub> , мкмоль/2 год	120±6,18	109±7,43 <sup>‡</sup>	84,4±5,99* <sup>‡</sup>	92,1±9,48* <sup>‡</sup>	53,9±6,88*
Е <sub>№В</sub> , мкмоль/2 год	171±9,86	144±10,32 <sup>‡</sup>	129±6,55* <sup>‡</sup>	129±11,32*	101±9,44*

**Примітка: статистично значущі зміни (p≤0,05): \* – порівняно з контролем, ‡ – порівняно з четвертим тижнем впливу хронічної гіпоксії**

Достовірне зниження діурезу в 1,3 раза під впливом хронічної гіпоксії спостерігалось вже починаючи з першого тижня експерименту, однак на четвертому тижні цей показник був мінімальним (в 1,6 раза менше контролю). Зменшення ШКФ ми відмітили на третьому (в 1,3 раза) та досить суттєве – на четвертому тижнях впливу хронічної гіпоксії (в 1,9 раза), що пов'язано із виснаженням функціонального резерву нирок, починаючи з третього тижня експерименту, від чого залежить потужність їх адаптаційних реакцій (Гоженко А.И., 2006). Зниження ШКФ із подовженням впливу гіпобаричної гіпоксії є наслідком зменшення ниркового кровотоку за механізмом негативного каналцево-клубочкового зв'язку, що в умовах декомпенсації зменшує фільтраційне навантаження нефронів і можливість втрати нирками компонентів клубочкового фільтру, в першу чергу натрію, в умовах зниженої реабсорбції в каналцях. Масивна протеїнурія спостерігалась починаючи з першого тижня гіпоксії (в 5,6 раза) та максимально наросла (в 6,9 раза) на четвертому тижні експерименту. Така виражена протеїнурія вказує на пошкодження нирок і носить по генезу змішаний клубочково-каналцевий характер. Екскреція іонів натрію істотно перевищувала контрольні показники протягом чотирьох тижнів впливу гіпоксії.

Проксимальна реабсорбція іонів натрію вірогідно зменшилася на четвертому тижні хронічної гіпоксії в 1,6 раза, що поєднувалося зі зменшенням в 1,3 раза дистального транспорту

цього катіону. Отже, на четвертому тижні впливу хронічної гіпоксії відзначається істотний енергетичний дисбаланс каналцевих механізмів.

### аблиця 3

#### Зміни пероксидного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи в крові та нирках щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності за умов впливу хронічної гіпоксії (M±m, n=7)

Показники	Інтактні тварини	ГНН (на 24 год розвитку)	ГНН (на 24 год розвитку) + гіпоксія	ГНН (на 48 год розвитку)	ГНН (на 48 год розвитку) + гіпоксія
Вміст МА у крові, мкмоль/л	12,7±2,15	18,0±1,19*	30,9±3,35* <sup>◇</sup>	22,7±2,30*	32,7±3,12* <sup>◇</sup>
Вміст МА у нирках, мкмоль/г	32,2±2,42	58,1±2,53*	62,9±2,16*	65,1±3,38* <sup>≠</sup>	69,8±2,92* <sup>≠</sup>
Вміст ОМБ у крові, о.о.г/г	0,83±0,16	1,44±0,27*	1,41±0,12* <sup>◇</sup>	1,89±0,14*	1,25±0,15* <sup>◇</sup>
Вміст ОМБ у нирках, о.о.г/г	14,1±1,66	20,3±2,44*	31,7±1,60* <sup>≠</sup>	27,6±2,06* <sup>≠</sup>	38,7±2,90* <sup>◇</sup>
Вміст ЦП у крові, мг/л	135±7,56	166±9,23*	221±6,60* <sup>◇</sup>	194±9,41* <sup>≠</sup>	287±6,37* <sup>◇</sup>
Вміст HS-груп у крові,	0,91±0,03	0,38±0,06*	0,33±0,11*	0,41±0,03*	0,33±0,04*
Активність ГП у крові,	110±5,17	89,4±2,04*	76,7±3,30* <sup>◇</sup>	96,9±2,77* <sup>≠</sup>	65,8±2,67* <sup>◇</sup>
Активність каталази у нирках,	23,2±0,9	8,67±0,6*	10,8±2,3* <sup>◇</sup>	17,5±1,4* <sup>≠</sup>	9,02±1,1* <sup>◇</sup>

Примітка: статистично значущі зміни (p≤0,05): \* – порівняно з контролем, ≠ – порівняно з ГНН на 24 год її розвитку, ◇ – порівняно з ГНН на 48 год її розвитку

Це підкреслює посилення деструктивних ефектів оксидативного стресу зі збільшенням терміну розвитку ГНН. Багатокомпонентна антиоксидантна система плазми крові при експериментальній ГНН, поєднаній із впливом хронічної гіпоксії, характеризувалася поряд зі значним виснаженням неферментативної (рівень сполук із HS-групами зменшився в 2,7 раза) ланки антирадикального захисту потужною активацією захисних властивостей ЦП в плазмі крові (в 2,1 раза більше контролю), особливо на 48 год розвитку ГНН. На фоні зростання активності одного з показників антиоксидантної системи плазми крові спостерігаються розлади утворення та утилізації продуктів пероксидації ліпідів і білків при ГНН, поєднаній із впливом хронічної гіпобаричної гіпоксії, що свідчить про виражену декомпенсацію антиоксидантної функції плазми крові як на 24, так і 48 год її розвитку.

Надмірне утворення та накопичення в нирках пошкоджувальних прооксидантів (вміст ОМБ на 24-й год розвитку ГНН, поєднаної з гіпоксією, зріс в 2,2 раза та на 48-й год її розвитку – в

2,7 раза порівняно з контролем) суттєво впливає на потужність власної антиоксидантної системи нирок та призводить до її максимального ослаблення на 48 год розвитку ГНН (активність ГП зменшилася в 1,6 раза, а каталази – у 2,6 раза порівняно з контролем).

Хронічна гіпобарична гіпоксія поглиблює олігурію на 24 та 48 год моделювання ГНН (діурез в 1,1 та 1,3 раза менше тварин з ГНН) (табл. 4).

Таблиця 4

**Зміни функціонального стану нирок щурів із гострою нирковою недостатністю за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Показники	Інтактні тварини	ГНН (на 24 год розвитку)	ГНН (на 24 год розвитку) + гіпоксія	ГНН (на 48 год розвитку)	ГНН (на 48 год розвитку) + гіпоксія
Діурез, мл/2 год	3,88±0,20	1,21±0,12*	1,13±0,08* $\diamond$	4,07±0,12* $\neq$	3,02±0,24* $\neq$ $\diamond$
ШКФ, мкл/хв	575±60,3	260±27,6*	113±11,1* $\neq$ $\diamond$	429±17,2* $\neq$	372±39,6* $\neq$ $\diamond$
Е білка, мг/2 год	0,02±0,01	0,08±0,01*	0,06±0,01* $\neq$ $\diamond$	0,13±0,01* $\neq$	0,05±0,01* $\neq$ $\diamond$
Есг, мкмоль/2 год	3,04±0,21	2,29±0,24*	1,56±0,12* $\neq$ $\diamond$	3,80±0,14* $\neq$	4,43±0,37* $\neq$
Тр <sub>Na<sup>+</sup></sub> , ммоль/2 год	8,54±0,97	3,77±0,40*	1,58±0,16* $\neq$ $\diamond$	5,94±0,21* $\neq$	5,42±0,60* $\neq$
Е <sub>ТК</sub> , мкмоль/2 год	68,1±6,40	23,4±3,19*	31,6±1,33* $\neq$ $\diamond$	120±4,81* $\neq$	122±11,43* $\neq$
Е <sub>НВ</sub> , мкмоль/2 год	108±6,88	38,8±4,83*	53,6±2,99* $\neq$ $\diamond$	193±2,76* $\neq$	165±14,54* $\neq$ $\diamond$

Примітка: статистично значущі зміни ( $p \leq 0,05$ ): \* – порівняно з контролем,  $\neq$  – порівняно з ГНН на 24 год її розвитку,  $\diamond$  – порівняно з ГНН на 48 год її розвитку

Падіння ШКФ особливо значне на 24 год розвитку ГНН, поєднаної із впливом хронічної гіпоксії (в 5,1 раза), проте і на 48 год її розвитку теж досить виражене (в 1,5 раза менше контролю). Отже, пошкоджувальні ефекти гіпоксії максимальні на 24 год розвитку ГНН, адже в цей період на фоні вираженого дисбалансу захисної антиоксидантної системи та активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) відбувається ушкодження нефроцитів, порушення ниркового кровотоку та зменшення ШКФ.

Ушкодження нефронів підтверджується значним підвищенням екскреції білка в групах тварин з ГНН, які піддавались впливу хронічної гіпоксії. Масивна протеїнурія носить змішаний характер та свідчить про наявність виражених судинно-клубочкових розладів і пошкодження епітелію ниркових каналців. Екскреція креатиніну зменшувалася на 24 год розвитку ГНН в групі

тварин, які піддавались впливу хронічної гіпоксії, та підвищувалася на 48 год її розвитку, що пов'язано зі збільшенням діурезу в цей період.

Хронічна гіпоксія істотно підсилювала ретенційну азотемію як на 24 (в 1,6 раза), так і 48 год розвитку ГНН (в 1,4 раза). Це свідчить про обмеження первинної фільтрації в клубочку й підтверджується зменшенням ШКФ до мінімальних значень в ці періоди ГНН та поєднується з інтенсивним пригніченням проксимальної реабсорбції іонів натрію, особливо на 24 год її розвитку (в 5,4 раза менше контролю). Отже, в основі порушень електролітного гомеостазу при гліцероловій ГНН на 24 та 48 год її розвитку лежить ушкодження проксимального відділу нефрону, причому хронічна гіпоксія поглиблює дисбаланс енергозалежних механізмів проксимальних каналців та їх ушкодження, а в подальшому – і дистальних відділів нефрону, що спричиняє вторинне ішемічне ушкодження нирок за участі процесів ПОЛ.

Хронічна гіпоксія збільшує екскрецію титрованих кислот і аміаку на 24 год розвитку ГНН в 1,4 раза порівняно з тваринами з ГНН без впливу гіпоксії, проте ці показники залишалися істотно нижчі від контрольних. На 48 год розвитку ГНН, поєднаної із впливом хронічної гіпобаричної гіпоксії, екскреція титрованих кислот і аміаку зросла порівняно з інтактними тваринами в 1,8 та в 1,5 раза відповідно.

Провідна роль енергетичного обміну стосовно вільнорадикальних процесів і збільшення проникності мембран у формуванні “каскаду” метаболічних порушень при гіпоксії, у тому числі й при ГНН, поєднаній із гіпоксією, обґрунтовує використання похідних 3-оксипіридину (сукцинатвмісного мексидолу та емоксипіну) – антигіпоксантів із мембраностабілізуючими та антиоксидантними властивостями, для корекції цієї комплексної патології.

Застосування вказаних препаратів при ГНН за умов хронічної гіпоксії характеризувалося зменшенням вмісту як ОМБ, так і МА у плазмі крові, але лікувальний ефект мексидолу виявився значно сильнішим, що ми пов'язуємо зі здатністю мексидолу діяти шляхом ефекту “гасіння” радикалів.

Рівень ЦП і сполук із HS-групами та активність ГП в плазмі крові зростали. Крім того, уведення мексидолу сприяло також збільшенню активності каталази в плазмі крові, а його ефективність щодо активізації антиоксидантних показників була більшою, що підкреслює здатність мексидолу впливати на процеси вільнорадикального окиснення в біомембранах і всередині клітини. Нами виявлено зниження інтенсивності пероксидації ліпідів та білків у тканині нирок при ГНН, поєднаній з хронічною гіпоксією при використанні препаратів, про що свідчило зниження в гомогенаті нирок вмісту МА, а також продуктів ОМБ, хоча лікувальний ефект мексидолу виявився сильнішим у зв'язку зі здатністю його активно реагувати з первинними і гідроксильними

радикалами пептидів. Застосування мексидолу та, меншою мірою, емоксипіну значно полегшувало перебіг ГНН за рахунок активації антиоксидантної системи, а саме – збільшення активності ГП та каталази в тканині нирок.

**Одноразове уведення препаратів покращувало функціональну діяльність нирок при ГНН, поєднаній із впливом хронічної гіпоксії. Олігурична стадія експериментальної ГНН (на 24 год її розвитку), поєднаної з впливом хронічної гіпоксії, істотно корегувалася використанням мексидолу та, меншою мірою, емоксипіну шляхом збільшення діурезу (відповідно в 3,3 та в 2,6 раза порівняно з нелікованими тваринами). Таке істотне зростання діурезу спостерігалось за рахунок збільшення препаратами ШКФ – критерію, від якого часто залежить перебіг і прогноз ГНН. Цей показник зростав в 2,3 раза при уведенні емоксипіну та в 4,1 раза – мексидолу. Поряд із цим, зменшувалася екскреція креатиніну в сечі, причому лікувальний ефект емоксипіну виявився меншим. Корегувалася мексидолом також ретенційна азотемія при ГНН, поєднаній із впливом хронічної гіпоксії, внаслідок чого концентрація креатиніну в плазмі крові зменшилася в 1,6 раза. Водночас препарати виявляли корегувальний вплив на іонорегулювальну функцію нирок. Зокрема, зросли реабсорбція іонів натрію в проксимальному (у 2,2 раза при уведенні емоксипіну та в 4,1 раза – мексидолу) та дещо менше – в дистальному відділах нефрону (у 2,5 та в 3,2 раза відповідно порівняно з нелікованими тваринами). Кислотнорегулювальна функція нирок при поєднанні ГНН з хронічною гіпоксією практично не піддавалася корекції, проте використання як мексидолу, так й емоксипіну сприяло зменшенню рН.**

На фоні одноразового уведення препаратів отримано позитивні аналогічні результати при хронічній гіпоксії та при ГНН, що підкреслює їх корегувальний вплив на функції нирок.

За умов фізіологічної норми на фоні водного навантаження уведення препаратів викликало лише зростання діурезу (в 1,2 раза) та збільшення ШКФ при використанні мексидолу (в 1,2 раза). Відсутність змін екскреції білка підкреслювало, що препарати не спричиняють порушень функції клубочкового фільтру та каналцевих процесів нирок. Поряд із цим, мексидол стабілізує механізми підтримки балансу між антиоксидантною і прооксидантною системами, що виражалось зменшенням активності ПОЛ на тлі активації антиоксидантної системи.

Сукупний аналіз отриманих результатів свідчить, що хронічна гіпобарична гіпоксія істотно ускладнює перебіг експериментальної ГНН, а похідні 3-оксипіридину проявляють нефропротекторні властивості, однак суттєвіший вплив на функціональні показники нирок, посилення антиоксидантного захисту та зниження інтенсивності пероксидації макромолекул має мексидол.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне узагальнення даних щодо особливостей перебігу експериментальної гострої ниркової недостатності за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії та розкрито нові, раніше невідомі, закономірності впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії на прооксидантно-антиоксидантний баланс і функціональну діяльність нирок. Застосування мексидолу та емоксипіну дає можливість вирішити важливе наукове завдання експериментального обґрунтування оптимізації лікування гострої ниркової недостатності та гострої ниркової недостатності, поєднаної із хронічною гіпоксією.

1. Хронічна гіпобарична гіпоксія в динаміці її розвитку (з першого по четвертий тижні) суттєво порушує функцію нирок: екскреторну – зниження клубочкової фільтрації, розвиток ретенційної азотемії та виражену протеїнурію; іонорегулювальну – гіпернатріємію, збільшення виділення натрію на фоні зниженої швидкості клубочкової фільтрації з порушенням проксимальної і дистальної реабсорбції цього електроліту та вираженим калійурезом; кислотнорегулювальну – зменшення екскреції аміаку і титрованих кислот та збільшення рН в бік алкалозу. Порушення функцій нирок за більшістю показників максимально виражене на четвертому тижні впливу хронічної гіпоксії.

2. Хронічна гіпобарична гіпоксія в динаміці її розвитку (з першого по четвертий тижні) викликає інтенсифікацію вільнорадикального окиснення макромолекул та надмірне накопичення їх токсичних метаболітів у плазмі крові статевозрілих щурів (порівняно з контролем вміст малонового альдегіду збільшився на 62,6 % ( $p < 0,01$ ), окисно-модифікованих білків – на 94,3 %,  $p < 0,01$ ) при одночасному виснаженні системи антирадикального захисту плазми крові (зменшення активності глутатіонпероксидази на 67,2 % ( $p < 0,001$ ) та зменшення каталазної активності на 43,9 % ( $p < 0,005$ ), зменшення вмісту сполук із HS-групами на 44,2 % ( $p < 0,001$ ) зі зростанням вмісту церулоплазміну на 75 %,  $p < 0,001$ ), що найбільш виражено на третьому тижні впливу хронічної гіпоксії. За умов хронічної гіпоксії в тканині нирок статевозрілих щурів спостерігається надмірне утворення та накопичення продуктів пероксидації ліпідів та білків (збільшення вмісту малонового альдегіду на 50,2 % ( $p < 0,005$ ) та окисно-модифікованих білків на – 73,9 %,  $p < 0,001$ ) поряд із рівномірним виснаженням резервів антиоксидантного захисту (зниження активності глутатіонпероксидази на 44,2 % ( $p < 0,001$ ) та активності каталази на – 74,7 %,  $p < 0,001$ ), що найбільш яскраво виявляється на третьому тижні впливу хронічної гіпоксії.

3. Хронічна гіпобарична гіпоксія істотно впливає на перебіг міоглобінуричної моделі гострої ниркової недостатності, поглиблюючи окисний стрес за рахунок посилення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу як у плазмі крові, так і в тканині нирок статевозрілих щурів, причому на 48 год розвитку гострої ниркової недостатності в плазмі крові і в

тканині нирок статевозрілих щурів вираженість цих змін максимальна (порівняно із контролем вміст малонового альдегіду у плазмі крові в середньому збільшується у 2,57 раза ( $p < 0,005$ ), окисно-модифікованих білків у тканині нирки – у 2,75 раза ( $p < 0,001$ ), активність каталази у нирці зменшується у середньому на 61,2 % ( $p < 0,001$ ), вміст сполук із HS-групами у крові в середньому зменшується у 2,74 раза ( $p < 0,001$ ) на тлі компенсаторного зростання вмісту у крові церулоплазміну у 2,13 раза,  $p < 0,001$ ).

4. Поєднання гострої ниркової недостатності та хронічної гіпобаричної гіпоксії посилює дисфункцію нирок статевозрілих щурів: екскреторної – зниження діурезу на 24 год розвитку гострої ниркової недостатності із деяким відновленням його на 48 год на фоні падіння клубочкової фільтрації з розвитком ретенційної азотемії та масивної протеїнурії; іонорегулювальної – порушення реабсорбції іонів натрію в проксимальному і в дистальному відділах нефрону; кислотнорегулювальної – зменшення екскреції аміаку та титрованих кислот на 24 год розвитку гострої ниркової недостатності та збільшення цих показників на 48 год і зсувом рН в бік алкалозу.

5. Мексидол та меншою мірою емоксипін здійснюють нефропротекторний вплив при гліцероловій моделі гострої ниркової недостатності, поєднаній із впливом хронічної гіпобаричної гіпоксії, істотно зменшуючи вираженість порушень функцій нирок статевозрілих щурів: екскреторної – зменшення ступеня порушень клубочкової фільтрації, екскреції білка і креатиніну; іонорегулювальної – нормалізація каналцевого транспорту, натрієвого балансу та електролітного гомеостазу; кислотнорегулювальної – корекція екскреції аміаку та титрованих кислот і рН до рівня показників у контрольних тварин.

6. Мексидол при експериментальній гострій нирковій недостатності за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії має виражений корегувальний вплив на інтенсивність утворення прооксидантів у плазмі крові статевозрілих щурів (порівняно з нелікованими тваринами вміст малонового альдегіду зменшується на 63,8 % ( $p < 0,005$ ), окисно-модифікованих білків – на 50,1 %,  $p < 0,05$ ), а також нормалізує в ній активність антиоксидантної системи (активність глутатіонпероксидази зростає на 49,9 % ( $p < 0,001$ ), каталазна активність зменшується на 28,4 % ( $p < 0,005$ ), а вміст церулоплазміну – на 51,5 %,  $p < 0,001$ ). У нирках мексидол також корегує баланс прооксидантів і антиоксидантів (вміст малонового альдегіду зменшується на 31,2 % ( $p < 0,005$ ) та окисно-модифікованих білків – на 36,9 % ( $p < 0,005$ ), активність глутатіонпероксидази зростає на 57,1 % ( $p < 0,05$ ), а активність каталази на – 97,8 %,  $p < 0,005$ ).

**7. Емоксипін у тварин з гострою нирковою недостатністю, ускладненою хронічною гіпоксією, поступається мексидолу в здатності нормалізувати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу плазми крові (порівняно з нелікованими тваринами вміст малонового альдегіду зменшується на 55,8 % ( $p < 0,005$ ), окисно-модифікованих білків – на 31,4 %,  $p < 0,05$ ) та нирок статевозрілих**

щурів (вміст малонового альдегіду зменшується на 24,4 % ( $p < 0,005$ ) та окисно-модифікованих білків – на 30,2 % ( $p < 0,005$ ), активність каталази зростає на 36,7 % ( $p < 0,005$ ), поряд із відсутністю впливу на активність глутатіонпероксидази).

### Список праць, опублікованих за темою дисертації

1. Пасевич С. П. Динаміка змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в нирках щурів за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 117-120. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних).

2. Пасевич С. П. Вплив хронічної гіпобаричної гіпоксії на видільну і іонорегулювальну функції нирок щурів / С. П. Пасевич, І. І. Заморський, І. Л. Куковська // Одеський медичний журнал. – 2009. – Т. 115, № 5. – С. 13-15. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних).

3. Пасевич С. П. Антиоксидантна та антигіпоксична ефективність мексидолу при експериментальній гострій нирковій недостатності у щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 51-54. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

4. Пасевич С. П. Вивчення прооксидантно-антиоксидантних властивостей плазми крові щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності у щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич // Медична хімія. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 39-43.

5. Пасевич С. П. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у нирках щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 77-79. (Дисертантом самостійно проведено дослідження, здійснено статистичну обробку даних та аналіз одержаних результатів).

6. Патент 48628 Україна, А61К31/00. Спосіб лікування гострої ниркової недостатності // С.П. Пасевич, І.І. Заморський. – №200910397; Заявл. 14.10.2009; Опубл. 25.03.2010; Бюл. № 6. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

7. Пасевич С. П. Перспективи використання антигіпоксантів для корекції гострої ниркової недостатності / С. П. Пасевич // IV Міжнар. мед.-фарм. конф. студ. і мол. вчених, 5-7 квітня 2007 р. : тези доп. – Чернівці : Бук. держ. мед. ун-т, 2007. – Вип. 9. – С. 202-203.

8. Пасевич С. П. Динаміка змін прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у нирках щурів за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // Наук.-практ. конф. “Роль месенджерних систем у патогенезі патологічних процесів різної етіології”, 12-13 листопада 2007 р. : тези доп. – Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського, 2007. – Т. 9, № 4. – С. 82. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних).

9. Пасевич С. П. Перспективність використання мексидолу при гіпоксичних станах / С. П. Пасевич // V Міжнар. мед.-фарм. конф. студ. і мол. вчених, присв. 600-річчю Чернівців, 1-3 квітня 2008 р. : тези доп. – Чернівці : Бук. держ. мед. ун-т, 2008. – Вип. 10. – С. 258.

10. Пасевич С. П. Влияние хронической гипобарической гипоксии на прооксидантно-антиоксидантный баланс в почках крыс / С. П. Пасевич, И. И. Заморский // III Междунар. Пироговская студ. науч. мед. конф., 20 марта 2008 г. : тезисы докл. – Москва, 2008. – Т. 61, № 2 – С. 323-324. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

11. Пасевич С. П. Вплив хронічної гіпобаричної гіпоксії на видільну і іонорегулювальну функцію нирок щурів / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // V Нац. конгрес патофізіологів України з міжнар. участю “Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів”, 17-19 вересня 2008 р. : тези доп. – Запоріжжя, 2008. – Т. 5, № 3. – С. 75. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, дослідження і статистичну обробку отриманих даних).

12. Пасевич С. П. Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у плазмі крові та нирках щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // VI Міжнар. мед.-фарм. конф. студ. і мол. вчених, 3-5 квітня 2009 р. : тези доп. – Чернівці : Бук. держ. мед. ун-т, 2009. – Вип. 11. – С. 174. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

13. Pasevych S. P. Prooxidant-antioxidant balance in rats kidneys under the conditions of hyperbaric hypoxia / S. P. Pasevych, I. I. Zamorskii // IV Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених “Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини”, 25-26 грудня 2008 р. : тези доп. – Луганськ, 2009. – Т. 12, № 1. – С. 44. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

14. Пасевич С. П. Влияние хронической гипобарической гипоксии на выделительную и ионорегулирующую функцию почек крыс / С. П. Пасевич, И. И. Заморский // XVI Рос. нац. конгресс “Человек и лекарство”, 6-10 апреля 2009 г. : тезисы докл. – Москва, 2009. – № 1. – С. 74.

(Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

15. Пасевич С. П. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз плазми крові крыс при експериментальній гострій нирковій недостатності в умовах впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, И. И. Заморский // XV межгор. конф. мол. учених “Актуальные проблемы патофизиологии”, 22-23 апреля 2009 г. : тезисы докл. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 74. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних).

16. Pasevych S. P. Chronic hypobaric hypoxia influence on the course of experimental acute renal insufficiency / S. P. Pasevych, I. I. Zamorskyi // VII International Conference of Student Research Groups of Medical Universiti of Warsaw. – Starogard Gdanski, 10-11 July 2007 y. : Abstract Book. – Poland, 2009. – P. 23-24. (Дисертант самостійно провела дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

17. Заморський І. І. Препарати кверцетину як засоби профілактики ендогенної інтоксикації при гострій нирковій недостатності / І. І. Заморський, О. М. Горошко, С. П. Пасевич // Наук.-практ. конф., присв. 65-річчю БДМУ “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій”, 13-14 жовтня 2009 р. : тези доп. – Чернівці: Бук. держ. мед. ун-т, 2009. – С. 124-127. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних).

18. Пасевич С. П. Прооксидантно-антиоксидантний баланс нирок щурів при експериментальній гострій нирковій недостатності за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // Всеукр. наук.-практ. конф. “Медична наука – 2009”, 10-11 грудня 2009 р. : тези доп. – Полтава: Укр. мед. стомат. академія, 2009. – Т. 9, № 4. – С. 213. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних).

## АНОТАЦІЯ

**Пасевич С.П. Перебіг гострої ниркової недостатності за умов екзогенної гіпоксії. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України. – Чернівці, 2010.

Дисертацію присвячено вивченню особливостей перебігу гострої ниркової недостатності за умов екзогенної хронічної гіпобаричної гіпоксії, а також шляхів корекції цього стану мексидолом і емоксипіном.

Встановлено, що хронічна гіпобарична гіпоксія в динаміці її розвитку (з першого по четвертий тижні) призводить до посилення процесів вільнорадикального окиснення з суттєвим накопиченням продуктів переокиснення ліпідів і білків та зменшення активності антирадикальної системи захисту як в плазмі крові, так і в тканині нирок, що найбільш виражено на третьому тижні її впливу. Максимальна дисфункція нирок має місце на четвертому тижні впливу хронічної гіпоксії.

Встановлено, що умови хронічної гіпобаричної гіпоксії значно ускладнюють стан організму за гострої ниркової недостатності, зсуваючи прооксидантно-антиоксидантний баланс плазми крові і нирок щурів у бік активації пероксидації макромолекул з одночасним пригніченням антиоксидантного захисту та погіршують функціональну діяльність нирок.

Застосування мексидолу і емоксипіну – антигіпоксантів з антиоксидантною дією – за цих умов корегує прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз плазми крові і нирок щурів, відновлює функціональну діяльність нирок, що є основою для розширення можливостей застосування цих препаратів із метою корекції патології нирок. Хоча позитивні ефекти відзначаються як при використанні мексидолу, так і емоксипіну, мексидол має суттєвіший вплив на відновлення функціональної активності нирок, посилення антиоксидантного захисту та зниження інтенсивності пероксидації макромолекул у плазмі крові і тканині нирок.

Отримані результати свідчать, що хронічна гіпобарична гіпоксія істотно ускладнює перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності, а похідні 3-оксипіридину проявляють нефропротекторні властивості.

**Ключові слова:** гостра ниркова недостатність, хронічна гіпобарична гіпоксія, міоглобінурія, мексидол, емоксипін, нефропротекція.

## **АННОТАЦІЯ**

**Пасевич С.П. Течение острой почечной недостаточности в условиях экзогенной гипоксии. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины. – Черновцы, 2010.

Диссертация посвящена изучению течения острой почечной недостаточности в условиях экзогенной хронической гипобарической гипоксии, а также возможностей коррекции этого состояния мексидолом и эмоксипином.

Исследование проведено на 260 половозрелых крысах-самцах. Впервые изучены изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса крови и почек, функционального состояния последних при хронической гипобарической гипоксии в динамике её развития, а также при миоглобинурической модели острой почечной недостаточности в сочетании с хронической гипоксией.

Установлено, что хроническая гипобарическая гипоксия в динамике её развития (с первой по четвёртую неделю) приводит к интенсификации пероксидации макромолекул с выраженным накоплением их токсических продуктов (малонового альдегида, окислительно-модифицированных белков) и угнетением антиоксидантной защиты в плазме крови, что наиболее выражено на третьей неделе. В эти же сроки отмечалось максимальное истощение системы антирадикальной защиты в ткани почек (снижение активности глутатионпероксидазы и каталазы).

Показано, что гомеостатические функции почки значительно страдают при влиянии хронической гипоксии в динамике её развития, причём наиболее выраженные нарушения экскреторной, ионорегулирующей и кислотнорегулирующей функций почек наблюдаются на четвертой неделе эксперимента.

Представляет интерес то, что хроническая гипобарическая гипоксия существенно осложняет состояние организма при острой почечной недостаточности, изменяя интенсивность свободнорадикального окисления в плазме крови на 24 ч и в дальнейшем на 48 ч развития. Антиоксидантная система крови при экспериментальной острой почечной недостаточности в сочетании с влиянием хронической гипоксии характеризовалась наряду со значительным истощением ферментативного и неферментативного звена антирадикальной защиты (уровень соединений с HS-группами уменьшился в 2,7 раза) мощной активацией церулоплазмينا (в 2,1 раза), особенно на 48 ч развития острой почечной недостаточности. Чрезмерное образование и накопление в почках повреждающих прооксидантов (содержание продуктов окислительной модификации белков на 24 ч возросло в 2,2 раза, а на 48 ч – в 2,7 раза) значительно влияет на мощность антиоксидантной системы почек в этих условиях и приводит к её максимальному угнетению на 48 ч развития острой почечной недостаточности (уменьшение активности глутатионпероксидазы в 1,6 раза, каталазы – в 2,6 раза).

На фоне одноразового введения препаратов получены позитивные результаты при хронической гипоксии и при миоглобинурической острой почечной недостаточности, что подтверждает наличие их нефропротекторных свойств.

Хроническая гипобарическая гипоксия усугубляет нарушения функциональной деятельности почек на 24 ч и на 48 ч развития острой почечной недостаточности, уменьшая диурез за счет торможения скорости клубочковой фильтрации, массивной протеинурии, усиления ретенционной азотемии, угнетения проксимальной, а в дальнейшем – и дистальной реабсорбции ионов натрия, изменения рН, нарушений экскреции аммиака и титрованных кислот.

Одноразовое введение мексидола и эмоксипина, антигипоксантов с антиоксидантным действием, в дозе 100 мг/кг в этих условиях коррегирует прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз плазмы крови и почек крыс, восстанавливая функциональную деятельность почек, что является основанием для расширения возможностей применения этих препаратов. Хотя положительные эффекты отмечаются как при использовании мексидола, так и эмоксипина, мексидол имеет более существенное влияние на восстановление функциональной активности почек, усиление антиоксидантной защиты и уменьшение интенсивности перекисидации макромолекул в плазме крови и ткани почек.

Полученные результаты свидетельствуют, что хроническая гипобарическая гипоксия существенно осложняет течение экспериментальной острой почечной недостаточности, а производные 3-оксипиридина проявляют нефропротекторные свойства при патологии почек.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, хроническая гипобарическая гипоксия, миоглобинурия, мексидол, эмоксипин, нефропротекция.

## ANNOTATION

**Pasevich S.P. The Course of Acute Renal Insufficiency in the Conditions of Hypoxia. – Manuscript.**

The thesis to obtain a scientific degree of Candidate of Medical Science on the specialty 14.03.04 – pathological physiology. – Bucovinian State Medical University. Ministry of Public Health of Ukraine, Chernivtsi, 2010.

The thesis has been dedicated to the study of peculiarities in the course of acute renal failure in the conditions of exogenous chronic hypobaric hypoxia as well as the ways to correct this state by mexidol and emoxipin.

Chronic hypobaric hypoxia in the dynamics of its development (from the first to the fourth week) has been established to increase the processes of free radical oxidation with a distinguished accumulation of lipids and proteins peroxidation products and decrease the activity of antiradical protection system both in blood plasma and renal tissue which is mostly expressed on the third week of its influence with a further maximum dysfunction of kidneys on the fourth week under chronic hypobaric influence.

The conditions of chronic hypobaric hypoxia were established to aggravate the state of the organism at acute renal failure significantly, moving prooxidant-antioxidant balance in rats' blood plasma and kidneys to the side of activation of macromolecular peroxidation with simultaneous depression of antioxidant protection and aggravate functional activity of the kidneys.

Application of mexidol and emoxipin – antihypoxants with antioxidant action – under these conditions correct prooxidant-antioxidant homeostasis of rats' blood plasma and kidneys restoring renal functional activity which constitutes a theoretical basis for broadening possibilities of clinical usage of these preparations with the aim to correct renal pathology. Though positive effects are marked by both mexidol and emoxipin applications, mexidol has a more significant influence on functional indices of kidneys strengthening antioxidant protection and lowering the intensity of macromolecular peroxidation in rats' blood plasma and renal tissue.

The results have been gained testifying to the fact that chronic hypobaric hypoxia essentially complicates the course of experimental acute renal failure and derivatives of 3-oxipiridine show nephroprotective properties at renal pathology.

**Key words:** acute renal failure, chronic hypobaric hypoxia, myoglobinuria, mexidol, emoxipin, nephroprotection.