

nesium oil» (applications) with its systemic effect (internal intake of diluted «Magnesium oil») somewhat improves the therapeutic effect.

Conclusions. The advantage of the methods of combined use of the basic treatment complex with the balneological agent «Magnesium oil» was revealed on all the scales studied. The applied treatment complexes in patients with gonarthrosis («dry» carbonic baths, internal and external use of the balneological agent «Magnesium oil») help to reduce pain and increase motor activity in the joints, improve the quality of life, restore self-care ability and motor functions. The additional internal use of «magnesium oil» restores the course of specific metabolic processes in the body, which helps to improve metabolism in the cartilage. Minimization of side effects, ease of use and storage, cost-effectiveness due to the low cost of the procedure of balneological agent «Magnesium oil» in the spa and rehabilitation practice emphasizes its exceptional importance.

Key words: gonarthrosis, spa treatment, balneological agent «Magnesium oil».

*Рецензент – доц. Пелипенко О. В.
Стаття надійшла 06.05.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-86-91

УДК 612.015.3-02:616.36/.61-06:616.137.87-005.4-007.271]-092/9

Волотовська Н. В., Гудима А. А.

ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUZІЙНОГО СИНДРОМУ

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль)

volotovskanv@tdmu.edu.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського «Системні та органні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (№ державної реєстрації 016U003390).

Вступ. Застосування кровоспинного джгута зараз, як і раніше, залишається важливим заходом першої медичної допомоги [1,2]. Активні бойові дії, що періодично виникають в світі, в тому числі й Україні, супроводжуються травмами та крововтратою, потребують прискіпливого вивчення механізмів ішемічно-реперфузійного синдрому внаслідок застосування турнікета [3]. Будучи причиною оксидативного стресу [4,5], кровоспинний джгут не лише сприяє активізації пероксидного окиснення в перетиснутій ним ділянці, а й впливає на метаболізм і захисні реакції організму в цілому [6,7]. Суть ішемічно-реперфузійного синдрому в тому, що після звільнення від джгута в системний кровотік поступає велика кількість токсинів [8,9], при цьому зростає функціональне навантаження печінки [10-13], що в умовах гемічної гіпоксії не дозволяє відновлюватися їй в повному обсязі. Напруження ж функцій останньої неминуче чинить вплив і на видільну систему – частиною мультиорганного ураження стає порушення вітальних функцій нирок [14]. В умовах бойової травми ці фактори набувають особливого значення, оскільки з одного боку наростання інтоксикації на тлі зниження функції головних органів видільної системи погіршує перебіг посттравматичного періоду, а з іншого боку – послаблює захисні механізми в цих життєво важливих органах [15].

При цьому, в джерелах інформації поки що недостатньо даних, які би всебічно висвітлювали вплив ішемічно-реперфузійного синдрому, поєданому з механічною травмою та крововтратою, на печінку та нирки, зокрема про активність процесів пероксидації в їхній тканині на цьому тлі.

Мета дослідження – порівняльна характеристика змін, що виникають в печінці та нирках на тлі ішемічно-реперфузійного синдрому та на тлі модифікацій травми.

Об'єкт і методи дослідження. Експеримент виконано на 260 самцях білих нелінійних щурів віком 5-5,5 міс, які перебували на стандартному режимі утримання віварію. Тварин розділили на 5 груп: ДГ 1 – застосування джгута на стегно протягом 2 год. (ізолювана ішемія-реперфузія); ДГ 2 – моделювання крововтрати 40 % від ОЦК; ДГ 3 – поєднання ішемії-реперфузії з крововтратою; ДГ 4 – механічна травма стегнової кістки – моделювання перелому з допомогою апарата ЩП-1; ДГ 5 – поєднання ішемії-реперфузії з механічною травмою.

Втручання виконували в умовах тіопентало-натрієвого знечуження (40 мг/кг) з дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей. Так, ішемічно-реперфузійний синдром моделювали, наклавши на верхню 1/3 стегна смужку гумового джгута шириною 1 см, розраховуючи силу натиску під контролем маркування, нанесеного на джгут. Залишали на 2 год., після чого тварину звільняли. Для моделювання крововтрати здійснювали забір крові зі стегнової вени в об'ємі 40 % від об'єму циркулюючої крові. Тварин виводили з експерименту через 1 год., на 1, 3, 7 і 14 добу після травми шляхом тотальної кровотечі з серця.

Вміст ТБК-активних продуктів визначали у 10 % гомогенаті печінки та нирки здійснювали за методом, який базується на здатності вторинних продуктів ПОЛ, зокрема малонового діальдегіду, при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою при високій температурі в кислому середовищі, утворювати забарвлений комплекс, оптична щільність якого реєструється при довжині хвилі 532 нм [16]. Кількість малонового діальдегіду розраховували виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який

дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$ і виражали в мкмоль/л сироватки крові або мкмоль/кг тканини.

Усі етапи дослідження були виконані згідно рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), резолюції Першого Національного Конгресу з біоетики (Київ, 2001) та Закону Міністерства здоров'я України № 690 від 23.09. 2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики».

Статистичну обробку одержаного цифрового матеріалу проводили з використанням комп'ютерних програм «Excel-7». Вірогідність різниці показників визначали з використанням t-критерію Стюдента. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези не більше 5 % ($p \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Як видно з **рисунків 1, 2** і даних **таблиці 1** в умовах моделювання ішемії вміст ТБК-активних продуктів у печінці суттєво зростає.

Динаміка змін досліджуваного показника мала певні закономірності, спричинені як ішемією, так і додатковим впливом механічної травми. З різною інтенсивністю, залежно від поєднання патогенних впливів, активність ПОЛ зростала до 3 доби, а до 14 доби – знижувалася, хоча і не досягала рівня КГ.

Так, було зафіксовано достовірне підвищення показника в ДГ-1 – через 1 добу після втручання він залишався підвищеним на 58,8 % ($p < 0,05$), порівняно з активацією ПОЛ в перші години, після чого відзначено його зниження. При цьому, на 3 добу він перевищував активність 1-ї години на 42,2 % ($p < 0,05$). На 7 і 14 доби показник був нижчим за піковий період 1 доби на 46 % ($p < 0,05$) і на 55,1 % ($p < 0,05$), а також достовірно нижчим за показник 1 години.

Динаміка вмісту продуктів ПОЛ в ДГ-2 була аналогічною, із піком активності на 1 добу, коли показник перевищив дані перших годин на 96,1 % ($p < 0,05$), після чого виражено знижувався. Так, активність на 7 добу була нижчою від показників 1 і 3 діб на 30,5 % ($p < 0,05$) і на 20,6 % ($p < 0,05$) відповідно.

Що стосується величини показника в ДГ-3, то на 1 добу, порівняно з 1 год, показник достовірно під-

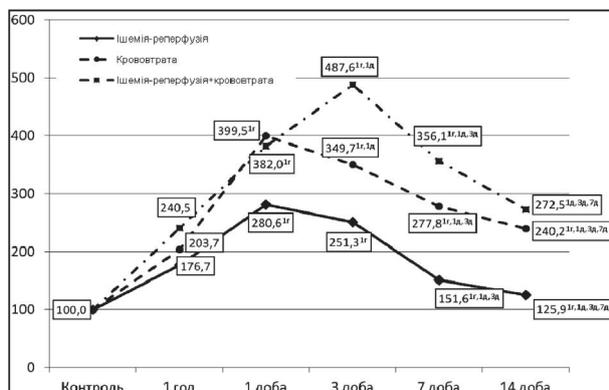


Рисунок 1 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (у відсотках до рівня контролю) після ішемії-реперфузії кінцівки та крововтрати.

Примітка: тут і на інших рисунках ^{1г,1д,3д,7д} – відмінності стосовно 1 год, 1 доби, 3 доби і 7 діб спостереження статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці після ішемії-реперфузії кінцівки та крововтрати (M – медіана)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	1 год	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 1,89 (n=10)					
Група 1 Ішемія-реперфузія	3,34* (n=10)	5,22* (n=10)	4,75* (n=10)	2,87* (n=10)	2,38 (n=10)
Група 2 Крововтрата	3,85* (n=7)	7,55* (n=7)	6,61* (n=6)	5,25* (n=7)	4,54* (n=7)
Група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	4,55* (n=6)	7,22* (n=6)	9,22* (n=6)	6,73* (n=6)	5,15* (n=5)
p_{1-3}	<	<	<	<	<
p_{2-3}	<	>	<	<	>
Група 4 Травма	2,51 (n=10)	3,13* (n=10)	3,52* (n=10)	2,92* (n=10)	2,00 (n=10)
Група 5 Ішемія-реперфузія+ травма	3,14* (n=9)	5,35* (n=9)	5,43* (n=8)	3,52* (n=9)	2,49* (n=9)
p_{1-5}	<	>	<	<	>
p_{4-5}	<	<	<	<	<

Примітки: 1.* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); 2. p_{1-3} – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 1 і 3; 3. p_{2-3} – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 2 і 3; 4. p_{1-5} – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 1 і 5; 5. p_{4-5} – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 4 і 5.

вищився на 58,8 % ($p < 0,05$), на 3 добу підвищився на 27,6 % ($p < 0,05$), порівняно з 1 добою, та в 2 рази, порівняно з 1 год. Показник на 7 добу був нижчим за показник 3 доби на 27 % ($p < 0,05$), а показник 14 доби був нижчим на 23 % ($p < 0,05$), порівняно з 7 добою.

У ДГ-4 зафіксовано достовірне зростання активності ПОЛ на 1 добу, коли показник перевищив дані, отримані через 1 год після втручання – на 25,7 % ($p < 0,05$). Пік активності був на 3 добу, коли показник перевищив дані 1 год – на 40,4 % ($p < 0,05$), після чого поступово знижувався, будучи нижчим за аналогічний показник через 1 год, 1-ї, 3-ї і 7-ї діб на 20,2 % ($p < 0,05$), на 36,5 % ($p < 0,05$), на 43,1 % ($p < 0,05$) і на 36,5 % ($p < 0,05$) відповідно.

Показник активності ПОЛ у ДГ-5, на відміну від ДГ-1 і ДГ-4, у яких 1 доба була критичним періодом, продовжував зростати і на 3 добу, таким чином перевищивши рівень перших годин і 1 доби на 70,4 % ($p < 0,05$) і на 72,8 % ($p < 0,05$). Після цього доволі різко

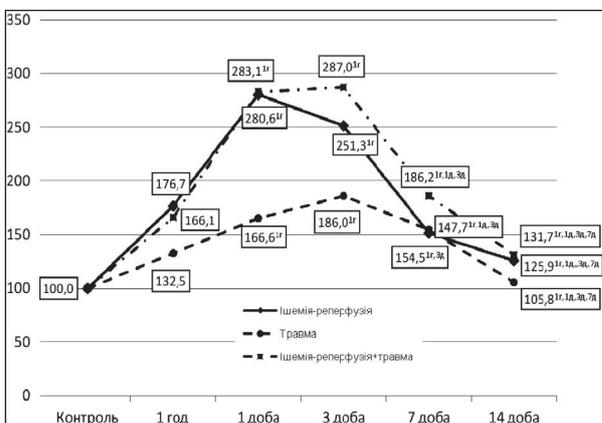


Рисунок 2 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (у відсотках до рівня контролю) після ішемії-реперфузії кінцівки та механічної травми.

Таблиця 2 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці після ішемії-реперфузії кінцівки та крововтрати (М– медіана)

Дослідна група	Термін реперфузійного періоду				
	1 год	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба
Контроль = 1,72 (n=10)					
Група 1 Ішемія-реперфузія	3,52* (n=10)	3,14* (n=10)	2,80* (n=10)	2,24 (n=10)	1,82 (n=10)
Група 2 Крововтрага	3,26* (n=7)	6,54* (n=7)	7,44* (n=6)	5,64* (n=7)	6,42* (n=7)
Група 3 Ішемія-реперфузія+ крововтрата	4,30* (n=6)	7,22* (n=6)	8,81* (n=6)	6,49* (n=6)	7,36* (n=5)
p ₁₋₃	<	<	<	<	>
p ₂₋₃	<	<	<	<	>
Група 4 Травма	2,03 (n=10)	3,35* (n=10)	4,56* (n=10)	2,54* (n=10)	1,83 (n=10)
Група 5 Ішемія-реперфузія+ травма	3,13* (n=9)	4,28* (n=9)	5,29* (n=8)	4,44* (n=9)	2,41* (n=9)
p ₁₋₅	<	<	<	<	<
p ₄₋₅	<	<	<	<	<

Примітки: 1.* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p < 0,05); 2. p₁₋₃ – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 1 і 3; 3. p₂₋₃ – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 2 і 3; 4. p₁₋₅ – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 1 і 5; 5. p₄₋₅ – вірогідність відмінностей стосовно дослідних груп 4 і 5.

активність ПОЛ знижувалася і на 7 добу стала нижчою на 35,1 % (p < 0,05), порівняно з 3 добою, а на 14 добу знизилася на 29,3 % (p < 0,05), порівняно з 7 добою.

Порівнюючи величину досліджуваного показника у групах із різним ступенем тяжкості ішемії, встановлено, що вже через 1 годину показники розподілилися наступним чином. У ДГ-3 показник був вищим за аналогічний в ДГ-2 і ДГ-1 на 26,5 % (p < 0,05) і на 15,3 % (p < 0,05) відповідно. Крім цього показник ДГ-1 був статистично достовірно вищим за аналогічний показник ДГ-4 – на 25 % (p < 0,05). А показник ДГ-5 перевищив показник ДГ-4 на 20, 2 % (p < 0,05).

На 1 добу показник ДГ-1 виявився нижчим від аналогічного в ДГ-2 і ДГ-3 на 29,8 % (p < 0,05) і на 26,5 % (p < 0,05). Також, показник ДГ-1, будучи практично ідентичним до показника ДГ-5, був вищим за показник ДГ-4 (ізолювана травма) на 40,6 %. (p < 0,05). На 3 добу зафіксовано подальше зростання активності ПОЛ в ДГ-3 і ДГ-5 і зниження в ДГ-1, ДГ-2 і ДГ-4. Показник ДГ-3 був більшим за аналогічний в ДГ-1 і ДГ-2 на 48,5 % (p < 0,05) і на 28,3 % (p < 0,05) відповідно. А порівняння між собою показника в ДГ-1, ДГ-4 і ДГ-5 встановило, що показник ДГ-1 був нижчим від ДГ-5 незначно – на 12,4 % (p < 0,05) і вищим від показника ДГ-4 на 26 % (p < 0,05). На 7 добу динаміка полягала в різкому зниженні показника в усіх досліджуваних групах, при цьому активність ПОЛ в ДГ-3 залишався вищим від аналогічного в ДГ-2 і ДГ-1 22 % (p < 0,05) і на 57,4 % (p < 0,05), тоді як показник у ДГ-5 залишався вищим від показника ДГ-1 (яка статистично не відрізнялася від ДГ-4) на 17 % (p < 0,05). На 14 добу показник у ДГ-3 перевищив показники ДГ-2 і ДГ-1 на 11,9 % (p < 0,05) і в 2,2 рази (p < 0,05). При цьому на показник ДГ-5 на 14 добу все ж залишався статистично достовірно вищим за аналогічний в ДГ-4 – на 19,7 % (p < 0,05), що підтверджує приєднання дотикового па-

тогенного впливу, спричиненого синдромом ішемії-реперфузії.

При аналізі **рисунків 3, 4 і таблиці 2** встановлено, що протягом всього досліджуваного періоду відхилення значень показника МДА в гомогенаті нирки виявилось найбільш вираженими в II та III групах.

Через 1 годину рівень МДА був підвищеним у всіх групах, а найяскравіше – в ДГ-3, будучи вищим на 18,7 % від показників ДГ-1 в аналогічний досліджуваний період, на 24,2 % порівняно з ДГ-2, та на 50,8 % і на 27,2 % порівняно з ДГ-4 і ДГ-5. Подібне співвідношення величин зберігалось в усі наступні періоди експериментального дослідження. Так, на 1 добу після застосування кровоспинного турнікета і моделювання крововтрати (ДГ-3) показник МДА був вищим за показники ДГ-1 в 2,3 рази і на 9,4 % вищим за показник ДГ-2. Також він перевищував у 2,2 рази рівень ДГ-4 та на 40,7 %- показник ДГ-5.

Що стосується 3 доби, то показник ДГ-3 перевищив результати, отримані в ДГ-1 в 3,1 рази і був вищим за показник ДГ-2, ДГ-4 і ДГ-5 на 15,6, на 48,2 і на 40 % відповідно.

На 7 добу показник МДА у ДГ-3 перевищив аналогічний показник ДГ-1 в 2,9 рази, і був більшим за показник ДГ-4 – в 2,6 рази. Також він залишався вищим за показник ДГ-2 і ДГ-5 – на 13,1 % і на 31,6 % відповідно.

На 14 добу цей показник і далі залишалися в ДГ-3 найвищим серед досліджуваних: в 4 рази порівняно з показником ДГ-1, в 4 рази та в 3,1 рази порівняно з показниками ДГ-4 і ДГ-5. Найменше він відрізнявся від показника, зафіксованого в ДГ-2 (на тлі ізолюваної крововтрати), все ж будучи більшим від нього на 12,8 %.

При ІРС на тлі крововтрати, поєднаній з джгутом, в тканині нирки виявлено таке зростанням активності ТБК-активних продуктів ПОЛ, яке перевищило вміст цього показника в групах з ізолюванням застосуванням джгута, механічною травмою та групою, де механічна травма була поєднана із застосуванням джгута. Це в свою чергу є фактом, що підтверджує твердження про роль ішемічно-гемічної гіпоксії в розвитку ниркової дисфункції при патології, яка вивчається.

Згідно з результатами, отриманими групою вчених [14] було показано, що поєднання ІРС з тупою травмою органів черевної порожнини приводило розвитку ниркової дисфункції за рахунок олігурії та

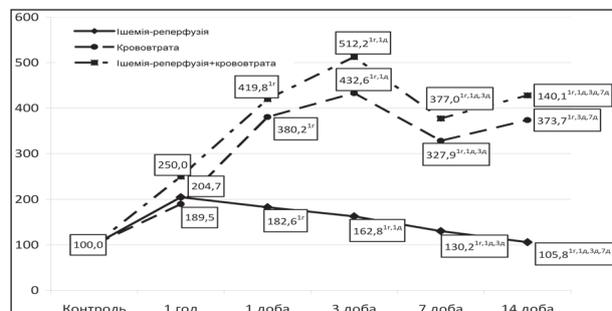


Рисунок 3 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці (у відсотках до рівня контролю) після ішемії-реперфузії кінцівки та крововтрати.

Примітка: тут і на інших рисунках 1^{р,1д,3д,7д} – відмінності стосовно 1 год, 1 доби, 3 доби і 7 днів спостереження статистично вірогідні, p < 0,05.

зменшення швидкості клубочкової фільтрації. У нашому ж дослідженні підтвердженням проявів гепаторенального синдрому було підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, що узгоджується з відомими даними [17] та зниження синтезу сечовини печінкою, найбільш виражене в 3 групі, що фіксувалося на тлі відповідних змін активності пероксидації ліпідів. Суттєве зростання ліпідної пероксидації в гомогенаті печінки призводило до активізації ферментів цитолізу – їхня концентрація була підвищеною в усіх дослідних групах, і найвище та найбільш тривало в групі ішемії-реперфузії, поєднаної з крововтратою (3 ДГ). Також нами раніше було підтверджено, що вже в ранньому періоді модифікацій ішемічно-реперфузійного синдрому з'являлися мікроциркуляторні порушення у таких дослідних органах, як печінки, нирки, легені, серце та кишечник [18], які, як видно з результатів даного дослідження, поглиблюються до 3 доби і не досягають вихідного контрольного рівня навіть у групі ізольованим застосуванням кровоспинного джгута.

Таким чином, отримані результати засвідчили зростання активності ПОЛ в печінці та нирках на тлі різних факторів, що спричиняли ішемію – турнікет та крововтрата.

Висновки. Поєднання крововтрати із застосуванням кровоспинного джгута протягом визнаного як безпечний періоду ще більше посилює ліпідну пероксидацію клітинних мембран гепатоцитів та клітин нирки. Серед причин, які активізували ланки патогенезу ішемічно-реперфузійного синдрому, можна виділити вплив токсинів як результат рабдоміолізу, що надмірно надійшли в системний кровотік після звільнення кінцівки від джгута. Своєю чергою, напруження функції печінки є захисною реакцією на патогенний чинник, хоча надмір продуктів, які необхідно

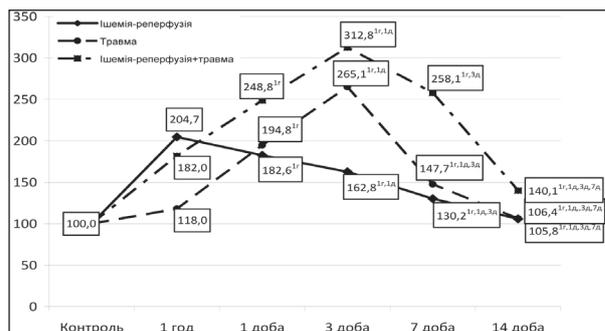


Рисунок 4 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці (у відсотках до рівня контролю) після ішемії-реперфузії кінцівки та механічної травми.

екскретувати, сприяє так само і напруженню екскреторної функції нирок. Критичним періодом зростання активності ПОЛ стала 1 доба – в групах з ізольованим ІРС, чи ізольованою крововтратою, чи травмою (1, 2 і 4 групи) і 3 доба – в групах, поєднаного впливу – ІРС з крововтратою (3 група) та ІРС з механічною травмою (5 група). Отримані результати підтвердили те, що гемічна гіпоксія здатна запускати пероксидне окиснення ліпідів, проте застосування кровоспинного джгута, викликаючи розвиток типового ішемічно-реперфузійного синдрому, суттєво ускладнює перебіг післятравматичного періоду. Розвиваються васкулярні та тканинні порушення, які на тлі напруження детоксикаційної функції печінки спричиняють втягнення в патологічний процес і нирок.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні патологічних змін, що виникають у інших внутрішніх органах на тлі модифікацій ішемічно-реперфузійного синдрому і, базуючись на цьому, розробити терапевтичні методи корекції, які би в першу чергу зменшили пероксидацію мембранних ліпідів.

Література

- Ardasheva EI, Razumov PS, Dolgova SG. Vliyanie perforana na protsessy perezisnogo oksileniya lipidov v golovnom mozge i myagkikh tkanyah kryis pri tyazheloy kompressionnoy travmeasheva. Biomeditsinskiy zhurnal. 2004;5:151-3. Dostupno: <http://www.medline.ru/public/art/tom5/art8-perf29.phtml> [in Russian].
- Kuzminskiy IV. Vplyv ishemicno-reperfuziynogo syndromu kintsivok na vidkhyleniya pokaznykiv tsytolitychno syndromu. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2018;3:176-81. Dostupno: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9351> [in Ukrainian].
- Kuznetsov MR, Koshkin VM, Komov KV. Sovremennyye aspekty dlagnostiki, profilaktiki i lecheniya reperfuzionnogo sindroma. Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. 2006;1(12):133-44. [in Russian].
- Tarabin AS, Chupin AV. Revaskulyariziruyushchie operatsii u bolnykh s aterosleroticheskim porazheniem poverhnostnoy bedrennoy arterii. Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. 2011;1(17):151-8. [in Russian].
- Barr L, Iyer US, Sardesai A, Chitnavis J. Tourniquet failure during total knee replacement due to arterial calcification: case report and review of literature. Journal of Perioperative Practice. 2010;2(20):55-8. Available from: <https://doi.org/10.1177/175045891002000202>
- Kauvar D, Dubick M, Walters T, Kragh J. Systematic review of prehospital tourniquet use in civilian limb trauma Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2018;84(5):819-25. Available from: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001826>
- Denholm B. Tourniquet inflation pressure. AORN Journal. 2013;653-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2013.09.003>
- Gazmuri RR, Munoz JA, Ilic JP, Urtubia RM, Glucksmann RR. Vasospasm after use of tourniquet: Another cause of postoperative limb ischemia? Anesthesia & Analgesia. 2002;94(5):1152-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000539-200205000-00017>
- Inaba K, Siboni S, Resnick S, Zhu J, Wong M, Haltmeier T, et al. Tourniquet use for civilian extremity trauma. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2015;79(2):232-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000747>
- Jescke M. The Hepatic Response to Thermal Injury: Is the Liver Important for Postburn Outcomes? Molecular Medicine. 2009;15:337-51.
- Klenerman L. The Tourniquet Manual: Principled and Practise. Springer – Verlag London limited. 2003;44,82-8.
- Lee K, Berthiaume F, Stephanopoulos GN, Yarmush ML. Profiling of dynamic changes in hypermetabolic livers. Biotechnology and Bioengineering. 2003;83(4):400-15. Available from: <https://doi.org/10.1002/bit.10682>
- Volotovska NV, Godovana AYU, Appiah D Nkansah. Morphological and metabolic changes caused by syndrome of ischemia-reperfusion, and features of its therapeutic influence. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2018;4:26-41. Available from: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i4.9733>
- Tsybaliuk HO. Stan dobovoho diurezu nryrok v umovakh ishemicno-reperfuziynogo syndromu kintsivok, t ravmy orhaniv cherevnoi porozhnyny, uskladnenoi hipovolemichnym shokom, ta yikh poiednannia u rannomu periodi travmatychnoi khvoroby. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2018;3:163-9. DOI: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9350 [in Ukrainian].
- Zinchuk M, Vorozhbyt OB, Herasun OB, Zadorozhnyi AM, Prykuda NM. Aktualni aspekty diahnozyky hepatorenalnoho syndromu u khvorykh na tsyroz pechinky. Hepatolohiia. 2018;3:13-21. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gepat_2018_3_4 [in Ukrainian].
- Volotovska NV, Bodnar YaYa, DatskoTV. Strukturni zminy vnutrishnikh orhaniv na tli eksperymentalnoi ishemi-reperfuzii kintsivky v rannomu pislia travmatychnomu periodi. Zbirnyk materialiv nauko-vo-praktychnoi konferentsii «Prykladni aspekty morfolohii eksperymentalnykh i klinichnykh doslidzhen». 2019:26-7. [in Ukrainian].

17. Chuklin SM. Hepatorenalniy syndrom: suchasni uaviennia pro patohenez. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. 2009;36:148-54. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNUMED_2009_36_46 [in Ukrainian].
18. Kolesova OE, Markin AA, Fedorova TN. Perekisnoe okislenie lipidov i metodyi opredeleniya produktov lipoperoksidatsii v biologicheskikh sredah. Laboratornoe delo. 1984;9:540-6. [in Russian].

ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUZІЙНОГО СИНДРОМУ

Волотовська Н. В., Гудима А. А.

Резюме. У експериментальному дослідженні у 160 щурів було змодельовано модифікації ішемічно-реперфузійного синдрому. Усі види нашого втручання спричинили гіпоксію – внаслідок ізольованої кровотечі та зупинки нормального кровоплину, спричинену гемостатичним джгутом. Організм тварин під цим впливом реагував на різних рівнях – системні порушення були результатом впливів активації пероксидного окиснення ліпідів на внутрішньоклітинному рівні. Серед причин, які активували патологічні механізми ішемічно-реперфузійної травми є вплив токсичних похідних рабдоміолізу, які потрапляють в кров після звільнення кінцівки з джгута в надмірній концентрації. Найбільше зростання концентрації малонового діальдегіду спостерігалось на тлі поєднання накладення гемостатичного джгута на стегно із крововтратою 40 % ОЦК. Крім того, його вміст, порівняно з ізольованою механічною травмою, був вищим у групі, де поєднувалися механічна травма та джгут. Ці факти підтвердили роль джгута як чинника, що ускладнив перебіг травматичної хвороби у зв'язку з розвитком ішемічно-реперфузійного синдрому. Втягнення в патологічний процес обох органів – нирок і печінки показало, що в патогенезі посттравматичних порушень вони відіграють значну роль, особливо у тварин з гіповолевмічним шоком.

Ключові слова: ішемічно-реперфузійний синдром, печінка, нирки, травма, крововтрата, гемостатичний джгут, пероксидне окиснення ліпідів.

ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО РЕПЕРFUЗИОННОГО СИНДРОМА

Волотовская Н. В., Гудыма А. А.

Резюме. В экспериментальном исследовании у 160 крыс было смоделировано модификации ишемического реперфузионного синдрома. Все виды нашего вмешательства вызвали гипоксию – вследствие изолированного кровотечения и остановки нормального кровотока, вызванного гемостатическим жгутом. Организм животных под этим влиянием реагировал на разных уровнях – системные нарушения были результатом влияния активации перекисного окисления липидов на внутриклеточном уровне. Среди причин, которые активировали патологические механизмы ишемической-реперфузионной травмы влияние токсичных производных рабдомиолиза, которые попадают в кровь после освобождения конечности из жгута в чрезмерной концентрации. Наиболее значимое увеличение концентрации малонового диальдегида наблюдалось на фоне сочетания гемостатического жгута на бедре с кровопотерей в 40 % ОЦК. Кроме того, его содержание по сравнению с изолированной механической травмой, было выше в группе, где сочетались механическая травма и жгут. Эти факты подтвердили роль жгута как фактора, осложняющего течение травматической болезни в связи с развитием ишемической-реперфузионного синдрома. Вовлечение в патологический процесс обоих органов – почек и печени показало, что в патогенезе посттравматических нарушений они играют значительную роль, особенно у животных с гиповолевмическим шоком.

Ключевые слова: ишемической-реперфузионный синдром, печень, почки, травма кровопотеря, гемостатический жгут, перекисное окисление липидов.

FEATURES OF HEPATORENAL REACTION ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL ISCHEMIC-REPERFUSION SYNDROME

Volotovska N. V., Hudyma A. A.

Abstract. Blood loss and ischemia are widely known as one of the main factors that cause pathogenic organism answer-reactions. The tourniquet inflation pressure on the extremity triggers local lipid peroxidation in muscles of shin and thie. However, scientific investigations, which totally described systemic manifestations of ischemic-reperfusion syndrome complicated with blood loss are still few, especially data of lipid peroxydation activity in liver and kidney.

Objective. The comparative characteristics of changes that occur in the main gland of detoxification of the body – the liver and the most important organ of excretion – kidney against the background of ischemic-reperfusion syndrome and against the background of modifications of trauma.

Object and research methods. All the animals of our experiment were divided to 5 groups: 1) imposition of haemostatic tourniquet into the thigh for 2 hours; 2) modeling of blood loss in the volume of 40% from volume of circulating blood 3) combination of the thigh haemostatic tourniquet imposition and blood loss 4) mechanical trauma – fracture of the thigh bone 5) combination of the thigh haemostatic tourniquet imposition and mechanical trauma. Biochemical investigation of the liver and kidney has shown that every from of these experimental interventions had caused activation of lipid peroxidation in these organs with the most critical periods of 1st and 3rd day after trauma.

Results and discussion. We have operated 160 rats. The organism under that influence of modifications of ischemic-reperfusion syndrome reacted on different levels – systemic violations were results of derivative influences from intracellular level. The highest increasing of malonic dialdehyde rate was observed on the background of combination of the thigh haemostatic tourniquet imposition with blood loss. Additionally the malonic dialdehyde con-

tent was higher in the group of combination of the trauma and the tourniquet comparatively to isolated mechanical trauma. These facts confirmed role of the tourniquet as the factor that has complicated course of traumatic decease because of ischemic-reperfusion syndrome development. Involvement of both organs – kidney and liver has shown that in pathogenesis of posttraumatic violations progress they play significant role, especially in rets with hypovolemic shock.

Conclusions. All types of our intervention have caused hypoxia – as a result of isolated bleeding and stop of blood maintaining due to haemostatic tourniquet. Among the reasons, that have activated pathological mechanisms of ischemic-reperfusion injury necessary attention should be paid to influences from toxic derivatives of rhabdomyolysis, which came into blood after limb release from tourniquet in overconcentration. Intensification of liver function was the result of protective reaction for pathogenic affecting.

Key words: ischemia-reperfusion syndrome, liver, kidney, trauma, blood loss, haemostatic tourniquet, lipid peroxidation.

Рецензент – проф. Костенко В. О.
Стаття надійшла 07.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-91-96

УДК 575.224.2:616.36

¹Гайбонюк І. Є., ²Кравченко С. А., ¹Макух Г. В., ³Дац-Опока М. І., ²Пампуха В. М.,

¹Третяк Б. І., ³Кіселик І. О.

ЧАСТОТА АСОЦІЙОВАНОГО З СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА НИЗЬКО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО АЛЕЛЮ 7(TA) ГЕНА *UGT1A1* (rs8175347) В УКРАЇНІ

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів)

²Інститут молекулярної біології та генетики НАНУ (м. Київ)

³Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (м. Львів)

makukh.h@ihp.lviv.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. У статті подаються результати досліджень, отримані в ході виконання науково-дослідної роботи, яка запланована на базі ДУ «ІСП НАМН України». Тема НДР: «Дослідження генетичних чинників обтяженого клінічного перебігу моногенних і мультифакторних захворювань». № державної реєстрації 0117U000655.

Вступ. Синдром Жильбера (СЖ) – спадкова некон'югаційна гіпербілірубінемія, що пов'язана зі зниженням активності уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФ-ГТ1) у печінці [1]. Розрізняють вроджений варіант синдрому Жильбера і синдром Жильбера, клінічні прояви якого маніфестують після перенесеного гострого вірусного гепатиту з розвитком постгепатитної гіпербілірубінемії [2]. Хворим із постгепатитною гіпербілірубінемією слід також проводити диференційну діагностику між синдромом Жильбера і хронічним вірусним гепатитом [3]. Основною трансферазою, що кон'югує білірубін у печінці людини є УДФ-ГТ1, а у 2000-х роках був відкритий ген, що кодує УДФ-ГТ1 (*UGT1A1*). Також став відомий основний поліморфізм гена УДФ-ГТ1, що призводить до зниження активності ферменту, і є основним спадковим чинником СЖ [4,5]. В нормі промотор гена *UGT1A1* містить A(TA)₆TAA повторів. При інсерції додаткової пари TA повторів, або алель *UGT1A1**28 знижується активність фермента на 25%. При інсерції в гомозиготному стані – на 70% [6,7].

До застосування генетичної діагностики СЖ вважали рідкісною патологією. На даний час за оцінками епідеміологічних досліджень СЖ зустрічається від 5 до 10% у світовій популяції. За деякими даними кількість гетерозиготних носіїв у Європі може сягати 40% [8]. Встановлена висока частота виявлення СЖ серед населення країн Африки (36%-50%), Німеччи-

ни (11%), Шотландії (10-13%), Іспанії (9%), низька – серед азіатів (близько 3%).

Серед хворих на СЖ переважають чоловіки, що пояснюється впливом чоловічих статевих гормонів на обмін білірубину (10:1) [3]. Гістологічні зміни печінки в ранні терміни захворювання зазвичай не спостерігаються. Гепатоз виявляється в більш пізні терміни і служить свідченням прогресу хвороби. Запропонована класифікація СЖ за варіантами перебігу: диспептичний, астеновегетативний, жовтяничний, латентний [9]. Перший епізод жовтяниці й інші симптоми захворювання з'являються нерідко після голодування, перевтоми, надмірного фізичного навантаження, лихоманки, гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого апендициту, перенесеного гострого вірусного гепатиту [10,11].

Дані щодо поширеності СЖ в Україні є обмеженими, як інформація про розповсюдження в загальній популяції низько функціональних алелів гена *UGT1A1*. Високий білірубін при нормальних рівнях АЛТ та АСТ є ознакою синдрому Жильбера, хоча односторонньо диференціювати його від інших схожих станів можна лише за результатами генетичного тестування.

Мета роботи: встановити поширеність низькофункціонального алелю A(TA)₇TAA гена *UGT1A1* серед практично здорових жителів України та в групі осіб з ідіопатичними гепатобіліарними порушеннями.

Об'єкт і методи досліджень. Матеріалом для дослідження слугували зразки банку ДНК лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ» та лабораторії генетики спадкових патологій ІМБіГ, Київ практично здорових осіб, жителів Західного (ЗР) та центрального регіонів (ЦР) України. Молекулярно-генетичне дослідження алелей A(TA)₆TAA до A(TA)₇TAA гена *UGT1A1* проведено у 244 практично здорових осіб віком від 18 до 35 років,