

**Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет**

**МЕРЛЄВ Дмитро Іванович**

УДК 616.711-001.3-06:616.61-091.8]-092.8

**РОЛЬ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН НИРОК В ПАТОГЕНЕЗІ РАННІХ  
ПРОЯВІВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

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

Суми – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (м. Тернопіль).

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Гудима Арсен Арсенович,**  
ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України» (м. Тернопіль),  
завідувач кафедри медицини катастроф та військової  
медицини.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Шевченко Олександр Миколайович,**  
Харківський національний медичний університет МОЗ України (м. Харків),  
професор кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, **Борис Руслан Миколайович,**  
Координаційний центр трансплантації органів,  
тканин і клітин МОЗ України, (м. Київ),  
старший науковий співробітник.

Захист відбудеться 30 червня 2015 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий 28 травня 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, доцент



М.В. Погорелов

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Пошкодження головного мозку – одна з головних причин смертності та інвалідизації населення. В осіб працездатного віку йому належить перше місце у структурі летальності, що в Україні у 2–3 рази перевищує аналогічні показники економічно розвинених країн. Щорічно у світі від черепно-мозкової травми гине 1,5 млн осіб, а 2,4 млн стають інвалідами. Її частота в середньому складає 3–4 на 1000 населення (Шлапак І.П., Бурчинський В.Г., Пилипенко М.М., 2005; Werner C., Engelhard K., 2007).

За даними багатьох авторів, у структурі тяжкої травми поєднана краніоскелетна травма зустрічається частіше, ніж ізольоване ураження черепа та довгих трубчастих кісток (Рошчін Г.Г. та ін., 2003; Єльський В.М., Кардаш А.М., Городник Г.А., 2004). За цих умов виникає синдром взаємного обтяження, при якому нашаровуються механізми обох травм і більшість постраждалих гине в гострій період травми (Шарипов І.А., 2008; Шейко В.Д. та ін., 2009). Водночас, аналіз наукових праць показав, що ці види механічних уражень в експерименті здебільшого вивчають окремо, для чого розроблено стандартизовані моделі черепно-мозкової та скелетної травм (Ельський В.Н., Зяблицев С.В., 2008; Tsukamoto T., Pape H.C., 2009 та ін.).

Спільною ознакою травматичної хвороби при ізольованій черепно-мозковій чи тяжкій скелетній травмі є розвиток поліорганної дисфункції та недостатності (Агаджанян В.В., 2007; Кривенко С.М., 2008; Мерецький В.М., 2012; Baguley I.J. et al., 2008). На сьогодні встановлено ключові механізми розвитку цих процесів, які виникають на тлі поєднаних та множинних уражень кісток скелета і пов'язані із системною відповіддю організму на запалення (Дзюба Д.А., Малыш І.Р., Згржебловская Л.В., 2008). У патогенезі черепно-мозкової травми провідну роль у розвитку поліорганної недостатності відіграють первинні інтракраніальні та вторинні екстракраніальні механізми (Борисов А.Л., 2006; Єльський В.М., Кардаш А.М., Городник Г.А., 2004), специфічними серед яких є порушення функціонування регуляторних нейроендокринних механізмів (Колесник Ю.М., Абрамов А.А., Траилин А.В., 2002; Зяблицев С.В., 2005).

Ниркова дисфункція є постійним супутником черепно-мозкової і тяжкої скелетної травм (Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., 2001). Автори констатують, що розвиток ниркової недостатності за цих умов є однією з основних причин загибелі ураженого організму. Неспецифічними механізмами, характерними для обох травм, є гемодинамічні порушення, які виникають у гострій період травми і запускають каскад реакцій, що призводять до порушення реологічних властивостей крові й мікроциркуляції, розвитку гіпоксії, активації універсального механізму пошкодження клітинних мембран – процесів ліпідної пероксидації, що не може не вплинути на паренхіму нирок (Агаджанян В.В., 2006; Волотовська Н.В., 2011; Борис Р.М., 2013; Крилюк В.О., Гудима А.А., 2013). У роботах окремих авторів показано, що у відповідь на політравму в гострій період після водного навантаження виникали порушення екскреторної функції нирок, які характеризувалися олігурією, зниженням швидкості клубочкової фільтрації і ретенційною гіперазотемією (Пішак В.П., Коган А.О., 2008, 2009). Доведено, що

неспецифічною реакцією при будь-яких розладах ниркового кровотоку є посилення секреції реніну юкстагломерулярним апаратом (Старкова Н.Т., 1996). Черепно-мозкову травму супроводжує гіперактивація супраоптико-нейрогіпофізарної системи зі збільшенням вмісту в крові вазопресину, стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до підвищення активності реніну плазми та посилення синтезу альдостерону (Ельський В.Н., Зяблицев С.В., 2008).

Однак роль ізольованої скелетної і черепно-мозкової травм, а також їх поєднання в порушенні функціонального і морфологічного стану нирок у гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби не досліджували, що значно обмежує розуміння патогенезу порушень, які виникають з боку нирок при цих травмах, і вимагає спеціального дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ Моделювання та аналізу патологічних процесів Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” “Патогенетичні закономірності та інформаційні моделі розвитку патологічних процесів за умов дії надзвичайних факторів на організм та їх корекція” (№ державної реєстрації 0113U001239). Автор є співвиконавцем даної НДР.

**Мета дослідження.** З'ясувати роль морфофункціональних порушень нирок у патогенезі ранніх проявів черепно-мозкової, скелетної та поєднаної краніоскелетної травм.

**Завдання дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Встановити показники пероксидного окиснення ліпідів у крові та кірковому, мозковому і сосочковому шарах нирок за умов досліджуваної патології.
2. Дослідити стан ферментативної ланки антиоксидантного захисту та антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині нирок в динаміці посттравматичного періоду.
3. З'ясувати рівень про- і протизапальних цитокінів у ранній період скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми.
4. Вивчити показники функціонального стану нирок у динаміці експериментальної черепно-мозкової, скелетної та поєднаної травми через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду.
5. Дослідити патоморфологічні порушення тканини нирок за умов модельованих травм.

**Об'єкт дослідження:** перебіг раннього періоду скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм.

**Предмет дослідження:** функціональні та морфологічні зміни в нирках щурів за умов модельованої патології.

**Методи дослідження:** експериментальні – для моделювання черепно-мозкової, скелетної та поєднаної краніоскелетної травм; функціональні – для визначення показників функціонального стану нирок методом водного навантаження (діурез, фільтраційна здатність нирок, транспорт іонів натрію та калію, білок сечі та його екскреція, кліренс іонів натрію та креатиніну); біохімічні –

для визначення в сироватці крові та функціональних шарах нирок показників процесів ліпідної пероксидації (реагентів до тіобарбітурової кислоти та дієнових кон'югатів), у функціональних шарах нирок показників ферментативної ланки антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, антиоксидантно-прооксидантного індексу); імуноферментні – для визначення в сироватці крові цитокінів: туморнекротичного фактора- $\alpha$  та інтерлейкіну-10; морфологічні – для якісного аналізу ступеня пошкодження тканини нирок; математико-статистичні – для обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертації вперше проведено порівняльний аналіз прооксидантно-антиоксидантних, функціональних і морфологічних порушень нирок в період ранніх проявів травматичної хвороби після моделювання скелетної, черепно-мозкової та поєднаної краніоскелетної травм.

Уперше показано, що на тлі скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм істотно зменшуються швидкість клубочкової фільтрації та діурез, сповільнюється проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію, підвищується екскреція загального білка, в сироватці крові й сечі збільшується концентрація креатиніну, знижуються його екскреція та кліренс. Після моделювання самої скелетної травми порушення більшості цих показників найбільші через 1 добу після травмування з наступним покращенням до 7 доби, що не досягає рівня контролю. Після нанесення самої черепно-мозкової травми через 1 добу відзначають мінімальні порушення, які через 3–7 діб значно зростають і перевищують рівень скелетної травми. Після моделювання поєднаної травми порушення поступово наростають і через 7 діб суттєво перевищують такі в інших дослідних групах.

Уперше доведено, що за умов модельованої патології істотно зростає вміст у сироватці крові та тканині нирок первинних і вторинних продуктів ліпідної пероксидації, які досягають максимальних порушень через 7 діб спостереження. У кірковому і сосочковому шарах показники найбільші після нанесення черепно-мозкової та поєднаної травм через 3 і 7 діб посттравматичного періоду порівняно зі скелетною травмою. У мозковому шарі в усі терміни спостереження вони переважають після поєднаної травми, а далі – після черепно-мозкової і скелетної.

Уперше встановлено, що нанесення експериментальних травм супроводжується зростанням активності супероксиддисмутази в кірковому і мозковому шарах нирок до 3 доби спостереження з наступним зниженням, меншим від контролю, що більш виражено для поєднаної травми в кірковому шарі. Активність каталази у функціональних шарах нирок зменшується з 1 до 7 діб посттравматичного періоду. Найбільше зниження в кірковому шарі відмічають після моделювання черепно-мозкової та поєднаної травм у всі терміни спостереження, в мозковому і сосочковому – через 3 і 7 діб після нанесення поєднаної травми.

Уперше з'ясовано, що за умов модельованих травм у динаміці ранніх проявів травматичної хвороби вміст у сироватці крові туморнекротичного фактора- $\alpha$  стосовно контрольної групи істотно більший у всі терміни спостереження. При цьому через 1–3 доби він найвищий після моделювання поєднаної травми, через 7 діб – самої скелетної травми. У всі терміни спостереження величина

туморнекротичного фактора- $\alpha$  найнижча після нанесення самої черепно-мозкової травми. Вміст у сироватці крові інтерлейкіну-10 зростає, досягаючи найвищого рівня стосовно контрольної групи і попередніх термінів спостереження через 7 діб посттравматичного періоду. В цей термін він істотно більший після моделювання поєднаної травми, далі – самої скелетної і черепно-мозкової.

Уперше проведено порівняльний аналіз морфологічних порушень у нирці в динаміці різних видів травми. Доведено, що порушення стають більшими до 7 доби посттравматичного періоду при моделюванні поєднаної травми, що супроводжується розвитком виражених дистрофічних та некротичних змін епітеліоцитів вивідних каналців.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати розширюють уявлення про патогенетичні механізми формування ниркової дисфункції при скелетній, черепно-мозковій та поєднаній травмах у період ранніх проявів травматичної хвороби. Одержано дані про те, що через 1 добу посттравматичного періоду порушення функціонального стану нирок маніфестують після нанесення скелетної травми, через 3 доби – черепно-мозкової та поєднана, а через 7 діб – поєднаної травми є теоретичним підґрунтям для розробки адекватних патогенетично обґрунтованих методів корекції цієї патології залежно від виду травм і терміну від моменту їх отримання.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у Центральній науково-дослідній лабораторії та на кафедрах патологічної фізіології і медицини катастроф та військової медицини Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”, на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. Пирогова та Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота повністю є результатом самостійного наукового дослідження здобувача. Особистий його внесок полягає в інформаційному пошуку та аналізі літературних джерел, розробці методів дослідження, моделюванні й тестуванні типів посттравматичної відповіді, проведенні більшості лабораторних аналізів, узагальненні етапів дослідження і результатів дисертаційної роботи в цілому; разом із науковим керівником здійснював планування роботи, сформулював основні наукові положення та висновки. Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2012 р.). За безпосередньою участю автора проведено всі втручання на лабораторних тваринах та вивчено функціональний стан нирок методом водного навантаження, визначено показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у функціональних шарах нирок. Самостійно здійснено забір матеріалу для імуноферментних та гістологічних досліджень. Гістологічне дослідження та мікрофото зйомку проведено на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Державного вищого

навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”.

Автор провів статистичний аналіз результатів дослідження, написав розділи дисертації, практичні рекомендації, оформив наукові публікації і автореферат, упровадив результати дослідження в практику. Дисертант не використовував результатів та ідей співавторів публікацій. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать співучасть у виконанні експериментальної частини роботи, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на VI науково-практичній конференції “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2013); підсумковій науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2014); XVII і XVIII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2013, 2014).

**Публікації.** Основні матеріали дисертаційної роботи опубліковано в 11 наукових працях, серед яких 5 – у наукових журналах, включених ДАК України до переліку фахових видань (одна з яких – у закордонному виданні); 6 – у матеріалах і тезах наукових конференцій, конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 195 сторінках комп’ютерного тексту і проілюстровано 49 рисунками й 40 таблицями. Список використаних джерел налічує 204 найменування (132 – кирилицею і 72 – латиницею), що розміщені на 24 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведено на 98 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою тіла 160–180 г. Експеримент на тваринах, який виконували на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувач лабораторії – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Лісничук Н.Є.) Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2012 р.), проходив зранку (з 9 до 11 год) у спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 %, освітленості 250 лк і полягав у нанесенні травм. Усі етапи експерименту було здійснено з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006), а також висновку комісії з питань біоетики Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” (№ 22 від 11.03.2014 р.).

Тварин поділили на чотири групи: контрольну і три дослідних (контрольна група – інтактні тварини; перша дослідна група – тварини, яким моделювали скелетну травму; друга дослідна – тварини, яким моделювали черепно-мозкову травму (ЧМТ); третя дослідна – тварини, яким моделювали поєднану краніоскелетну травму). Всі етапи експерименту з нанесення травм виконували за умов тіопентало-натрієвого знеболювання ( $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  маси).

Скелетну травму моделювали шляхом нанесення однократного дозованого удару спеціально розробленим пристроєм по кожному стегну, який викликав закритий перелом (Придруга С.М., Борис Р.М., 2013). Закрити ЧМТ моделювали за методикою Ельського В.Н., Зяблицева С.В. (2008) у власній модифікації. Енергія удару становила  $0,375 \text{ Дж}$ , що відповідало травмі середнього ступеня тяжкості. Поєднану травму моделювали шляхом послідовного нанесення обох пошкоджень.

Тварин виводили з експерименту через 1, 3 і 7 діб. Спершу в шести піддослідних тварин кожної групи визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження. Після забору сечі під тіопентало-натрієвим знеболюванням ( $60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  маси) проводили забій усіх щурів відповідної групи методом тотального кровопускання із серця. Для досліджень брали сироватку крові, сечу, нирку, яку зберігали в морозильній камері. Суміжну нирку використовували для морфологічних досліджень.

Функціональний стан нирок визначали за 2 год до евтаназії (Бойчук Т.М., Роговий Ю.Є., Попович Г.Б., 2012): через металевий зонд у шлунок вводили підігріту до  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла тварини. Сечу збирали протягом 2 год. Визначали величину діурезу. Після забою тварин у сироватці крові та сечі визначали вміст іонів натрію і калію, креатиніну та загального білка уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalazer 2000. За допомогою розрахункових формул визначали основні показники функціонального стану нирок (швидкість клубочкової фільтрації, екскрецію і кліренс креатиніну, проксимальний і дистальний транспорт, фільтрацію, екскрецію і кліренс іонів натрію, екскрецію іонів калію, екскрецію загального білка).

У гомогенатах кіркового, мозкового і сосочкового шарів нирок визначали інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за вмістом ТБК-активних продуктів (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977) і дієнових кон'югатів (ДК) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983). Для оцінки стану антиоксидантної системи в гомогенатах функціональних шарів нирок визначали активність супероксиддисмутази (СОД) (Чевари С., 1985) і каталази (Королюк М.А. и др., 1988). На основі отриманих даних розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс ( $\text{АПІ} = \text{активність каталази} / \text{вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ}$ ) (Левицький А.П. та ін., 2006). У сироватці крові визначали вміст туморнекротичного фактора- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), інтерлейкіну-10 (IL-10) імуноферментним методом за допомогою набору реагентів фірми "USCN, Life Science Inc", адаптованих до виду піддослідних тварин, на аналізаторі STAT-FAX.

Для гістологічного дослідження забирали нирку, яку фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням у парафіні. Отримані на санному мікросомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. За ними вивчали структуру паренхіматозного органа в нормі, а також характер і глибину



морфологічних змін після нанесення травми різного походження (Сапожников А.Г., Дорошевич А.Е., 2000). Використовували мікроскоп ЛОМО Биолам И та систему цифрового виведення зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації досліджуваних органів звертали увагу на зміни паренхіми й основних структурних компонентів.

Одержаний цифровий матеріал обробляли у відділі системних статистичних досліджень Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні. Застосовували програмний пакет STATISTICA (“StatSoft, Inc.”, США).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Наші дослідження показали, що моделювання скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми порівняно з контрольною групою, супроводжувалося істотним зростанням у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ (табл. 1) з 1 до 7 діб спостереження ( $p < 0,05$ ). За цих умов характерною ознакою всіх видів травм було різке збільшення показника через 7 діб посттравматичного періоду, що переважало після нанесення поєднаної травми (на 38,1 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 1 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові ( $\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) після нанесення скелетної і черепно-мозкової травм та їх поєднання ( $M \pm m$ )

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Скелетна	7,64± 0,25 (n=8)	8,59±0,29* (n=10)	8,94±0,08* (n=10)	9,86±0,06* (n=9)
Черепно-мозкова		8,89±0,12* (n=10)	9,54±0,25* (n=8)	10,12±0,15* (n=7)
Поєднана		7,99±0,09 (n=10)	8,33±0,14* (n=7)	10,55±0,21* (n=7)
$p_{1-2}$		>0,05	<0,05	>0,05
$p_{1-3}$		>0,05	<0,05	<0,05
$p_{2-3}$		<0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

- \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні (\* –  $p < 0,05$ ).
- $p_{1-2}$  – достовірність відмінностей показника між групами тварин із скелетною та черепно-мозковою травмами;  $p_{1-3}$  – між скелетною та поєднаною травмами;  $p_{2-3}$  – між черепно-мозковою та поєднаною травмами.

Звертає на себе увагу той факт, що при поєднаній травмі через 1 і 3 доби спостереження досліджуваний показник виявився нижчим, ніж при інших модельованих травмах, а при черепно-мозковій травмі через 3 доби він був найвищим. Ці результати вказують на те, що за умов значного пошкодження більше залучаються механізми компенсації, пов’язані з активацією системи антиоксидантного захисту. Водночас, характерною ознакою ЧМТ є стабільне зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові, що вказує на

значні порушення в системі ліпідна пероксидація/антиоксидантний захист на тлі такої травми (і підтверджено іншими авторами (Ельський В.Н., Зяблицев С.В., 2008).

Так само експериментальне травмування супроводжувалося збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому, мозковому та сосочковому шарах нирок з 1 до 7 діб спостереження, що у всі терміни спостереження значно перевищувало рівень контрольних тварин ( $p < 0,05$ ). Отже, й у тканині нирок теж інтенсифікуються процеси ПОЛ, причому в усіх її функціональних шарах. Це підтверджує значну чутливість цього органа до гіпоксії, впливу активних форм кисню і вільних радикалів (Maas A.I.R. et al., 2008).

У кірковому і сосочковому шарах показник був найбільшим після нанесення черепно-мозкової та поєднаної травм через 3 і 7 діб посттравматичного періоду. В мозковому шарі у всі терміни спостереження він переважав після моделювання поєднаної травми, а далі – черепно-мозкової і скелетної. Характерною ознакою динаміки цього показника в кірковому шарі було досягнення ним стабільного рівня через 1 і 3 доби з різким зростанням через 7 діб. У мозковому шарі він стрімко підвищувався з 1 до 7 діб посттравматичного періоду (рис. 1). У сосочковому шарі показник здебільшого досягав максимуму через 3 доби і залишався на такому ж рівні до 7 доби.

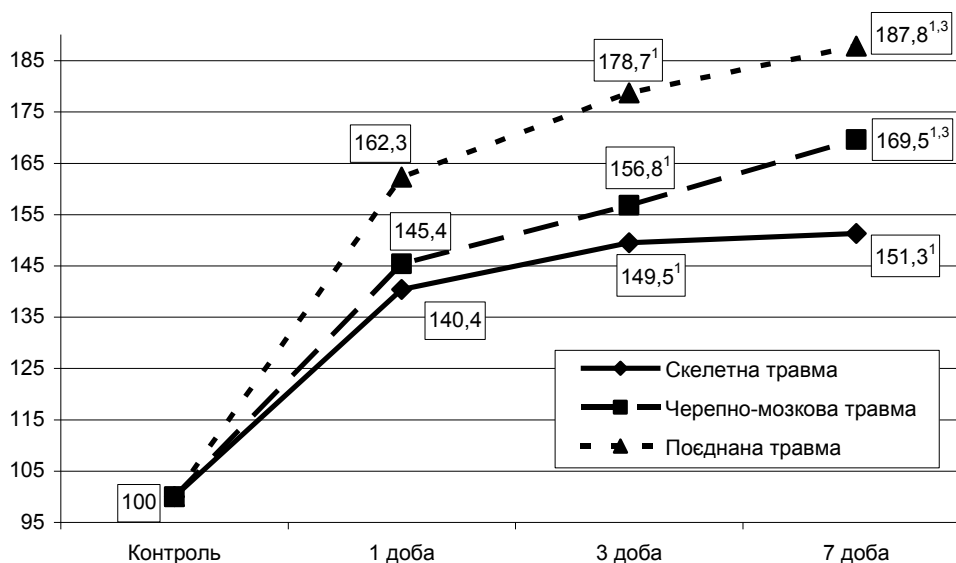


Рисунок 31 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирок (у відсотках стосовно контрольної групи) після нанесення скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм. (Тут і на інших рисунках: <sup>1,3</sup> – відмінності стосовно 1 і 3 діб спостереження статистично достовірні,  $p < 0,05$ .)

Наведені результати свідчать про те, що за ступенем тяжкості процесів ліпідної пероксидації у тканині нирок модельовані травми розподіляються так:

поєднана краніоскелетна травма ← черепно-мозкова травма ← скелетна травма

Ці дані вказують на те, що тканина нирок безпосередньо реагує на тяжкість травми. Якщо на рівні цілісного організму за інтенсивністю процесів ПОЛ відмічали більші компенсаторні процеси через 1–3 доби після нанесення поєднаної краніоскелетної травми, то у тканині нирок зі збільшенням тяжкості травми

інтенсивність ліпопероксидації була більшою, що додатково підтверджує високу чутливість тканини нирок до впливу гіпоксії.

Водночас інтенсивність процесів ПОЛ найбільш виражена була в мозковому шарі нирок, далі – в кірковому, потім – у сосочковому. Це й не дивно, оскільки основна кількість кисню, яка надходить до нирок, витрачається у проксимальних і дистальних каналцях для забезпечення роботи систем продукування енергії мітохондріями та процесів реабсорбції (Пішак В.П., Коган А.О., 2008). Саме тому мозковий шар найбільш чутливий до дефіциту кисню і здатен генерувати його активні форми при ішемії нирок.

Моделювання скелетної, черепно-мозкової травми та поєднаної травм супроводжувалося збільшенням у сироватці крові первинного продукту ліпідної пероксидації – ДК з 1 до 7 діб спостереження. Характерною ознакою всіх видів травм було різке зростання показника через 7 діб посттравматичного періоду (відповідно, у 3,03, 2,99 і 2,84 раза порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ). При цьому через 3 і 7 діб показник у дослідних групах практично однаковий, тоді як через 1 добу (в гострий період травми) він виявився істотно більшим на тлі поєднаної травми (на 19,8 % порівняно зі скелетною травмою та на 17,3 % порівняно з ЧМТ,  $p < 0,05$ ). Отже, процеси декомпенсації ліпідної пероксидації на тлі поєднаної травми настають уже в гострий період після нанесення травми (Борис Р.М., 2013).

Моделювання досліджуваних травм викликало також зростання ДК у кірковому, мозковому і сосочковому шарах нирок з 1 до 7 діб спостереження. У всі терміни спостереження показник виявився статистично достовірно більшим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При цьому характерною ознакою всіх видів травм є різке зростання через 3 і 7 діб посттравматичного періоду, яке в кірковому і сосочковому шарах було найбільш вираженим після нанесення самої скелетної і поєднаної травм, у мозковому – після моделювання поєднаної травми (на 48,6 % порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ). Цей результат знову ж таки підтверджує високу чутливість мозкового шару нирок до токсичного впливу активних форм кисню.

Важливу роль у механізмах захисту організму і тканини нирок зокрема відіграють фактори антиоксидантного захисту. Оскільки за умов тяжкої травми домінує утворення активних форм кисню, нам стало цікаво визначити активність ферментів антиоксидантного захисту, які стоять на першій лінії захисту, – СОД та спряженого з ним ферменту каталази.

Результати досліджень показали, що нанесення експериментальної скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм супроводжувалося зростанням активності СОД у кірковому і мозковому шарах нирок до 3 доби спостереження, що істотно перевищувало рівень контролю після моделювання самої ЧМТ (відповідно, на 17,3 і 15,7 %,  $p < 0,05$ ). Цей факт свідчить про існування в нирці потужних механізмів антиоксидантного захисту, що спрямовані на компенсацію кількості активних форм кисню, яка зростає (Бойчук Т.М., Роговий Ю.Є., Попович Г.Б., 2012). За умов експерименту дані механізми до 3 доби спрацьовували більш виражено на тлі черепно-мозкової травми, що, ймовірно, пов'язано з меншим викидом у кровеносне русло прооксидантних чинників, які, стимулюючи антиоксидантні механізми, не призводять до їх швидкого виснаження. У подальшому, до 7 доби на тлі всіх модельованих травм у тканині нирок знижувалась активність СОД, яка ставала

статистично достовірно меншою, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Це було більш виражено для поєднаної травми, особливо в кірковому шарі (на 27,6 %,  $p < 0,05$ ).

Отже, до 3 доби на тлі модельованих травм спрацьовували механізми компенсації кількості активних форм кисню, яка зростала. Через 7 діб ці механізми досягали виснаження, що призводило до активації процесів ліпідної пероксидації. Звертає на себе увагу той факт, що порушення активності СОД у мозковому шарі нирок менші, ніж у кірковому. Можна припустити, що в чутливіших до гіпоксії інтенсивно метаболізуючих структурах присутні й потужніші механізми антиоксидантного захисту.

У свою чергу, активність каталази після моделювання скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм у функціональних шарах нирок зменшувалася з 1 до 7 діб посттравматичного періоду. Найбільше зниження в кірковому шарі відмічали після нанесення черепно-мозкової та поєднаної травм у всі терміни спостереження, в мозковому та сосочковому – після моделювання поєднаної травми через 3 і 7 діб.

Виснаження активності каталази викликало суттєве зниження антиоксидантно-прооксидантного співвідношення у тканині нирок в динаміці посттравматичного періоду в усі терміни спостереження порівняно з контролем. У кірковому та сосочковому шарах нирок через 1 і 7 діб порушення АПІ після нанесення черепно-мозкової та поєднаної травм були ідентичними й істотно перевищували аналогічний рівень при скелетній травмі. У мозковому шарі в усі терміни спостереження, у кірковому та сосочковому – через 3 доби посттравматичного періоду відхилення показника були більшими після моделювання поєднаної травми, далі – черепно-мозкової і скелетної (рис. 2).

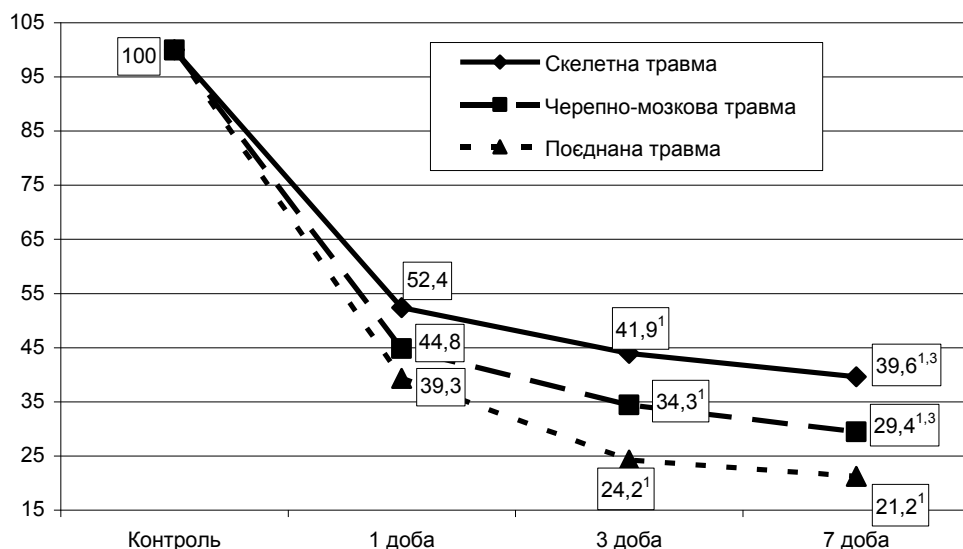


Рисунок 2 – Динаміка величини АПІ в мозковому шарі нирок (у відсотках стосовно контрольної групи) після скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм

Таким чином, на тлі модельованих травм у тканині нирок суттєво збільшувалась інтенсивність процесів ліпідної пероксидації, яка наростала з 1 до 7 діб та істотно перевищувала контрольний рівень. Найбільші порушення виникали на тлі черепно-мозкової та поєднаної травм через 3–7 діб посттравматичного періоду й уражали переважно мозковий шар нирок.

Наступним промотором системних порушень при травматичній хворобі є прозапальні цитокіни. За цих умов їм належить ключова роль у формуванні системної відповіді організму на запалення, стимуляції імунного захисту, індукції активних форм кисню активованими нейтрофілами і макрофагами (Bonville D.A. et al., 2004). Як показали результати наших досліджень, при модельованих травмах у динаміці ранніх проявів травматичної хвороби вміст у сироватці крові TNF $\alpha$  стосовно контрольної групи був істотно більшим у всі терміни спостереження. Після нанесення самої скелетної травми він досягав найвищого рівня через 1 добу (на 48,4 %,  $p < 0,05$ ) і ставав меншим через 3–7 діб, після моделювання черепно-мозкової травми максимум зростання показника відмічали через 1–3 доби (в середньому на 21,3 %,  $p < 0,05$ ) з наступним істотним зниженням через 7 діб. Після нанесення поєднаної травми показник досягав найвищого рівня через 1 добу (у 2,11 раза,  $p < 0,05$ ) і поступово зменшувався до 7 доби. При цьому через 1–3 доби він був найбільшим після моделювання поєднаної травми. За цих умов у всі терміни спостереження величина TNF $\alpha$  виявилася найнижчою після нанесення самої черепно-мозкової травми.

Аналогічно під впливом модельованих травм у сироватці крові збільшувався вміст протизапального IL-10. Він досягав найвищого рівня стосовно контрольної групи і попередніх термінів спостереження через 7 діб посттравматичного періоду. В цей термін показник був істотно більшим стосовно контролю після моделювання поєднаної травми (на 82,5 %,  $p < 0,05$ ), далі – самої скелетної (на 56,3 %,  $p < 0,05$ ) і черепно-мозкової (на 31,4 %,  $p < 0,05$ ).

Отримані результати вказують на те, що через 7 діб після нанесення травми знижувалася інтенсивність прозапальних цитокінів та підвищувалась – протизапальних. Цей феномен трактують як “компенсаторну антизапальну відповідь” (Дзюба Д.А., Мальш И.Р., Згржебловская Л.В., 2008), він лежить в основі подальшого розвитку вторинної імунної недостатності, оскільки в екстремальних умовах необхідним є певний рівень прозапальних цитокінів, який забезпечує баланс механізмів запалення, деструкції і регенерації.

Аналізуючи функціональний стан нирок за умов скелетної, черепно-мозкової та поєднаної краніоскелетної травм, ми встановили, що в період ранніх проявів травматичної хвороби на тлі механічної травми різного походження істотно знижувались швидкість клубочкової фільтрації та діурез (рис. 3).

Після моделювання самої скелетної травми показники вже з 1 доби досягали мінімальної величини (відповідно, на 35,3 і 61,6 %,  $p < 0,05$ ) із періодом незначного підвищення через 3 доби. Після нанесення самої ЧМТ через 1 добу вони зменшувалися помірно й досягали мінімальної величини через 3–7 діб (відповідно, в середньому на 41,6 і 68,0 %,  $p < 0,05$ ). Після моделювання поєднаної травми показники значно знижувалися вже через 1 добу, проте досягали мінімального рівня через 7 діб (відповідно, на 40,6 і 76,0 %,  $p < 0,05$ ). У цей термін вони виявилися статистично достовірно меншими, ніж після нанесення самої скелетної і черепно-мозкової травм ( $p < 0,05$ ).

Отримані нами дані підтвердили існуюче положення про те, що в механізмі порушень функціонального стану нирок лежить зниження клубочкової фільтрації та діурезу, що було відмічено в інших експериментальних роботах (Бойчук Т.М.,

Роговий Ю.Є., Попович Г.Б., 2012). Проте ми вперше показали, що ці процеси поглиблюються до 7 доби посттравматичного періоду та є суттєво більшими при поєднаній травмі.

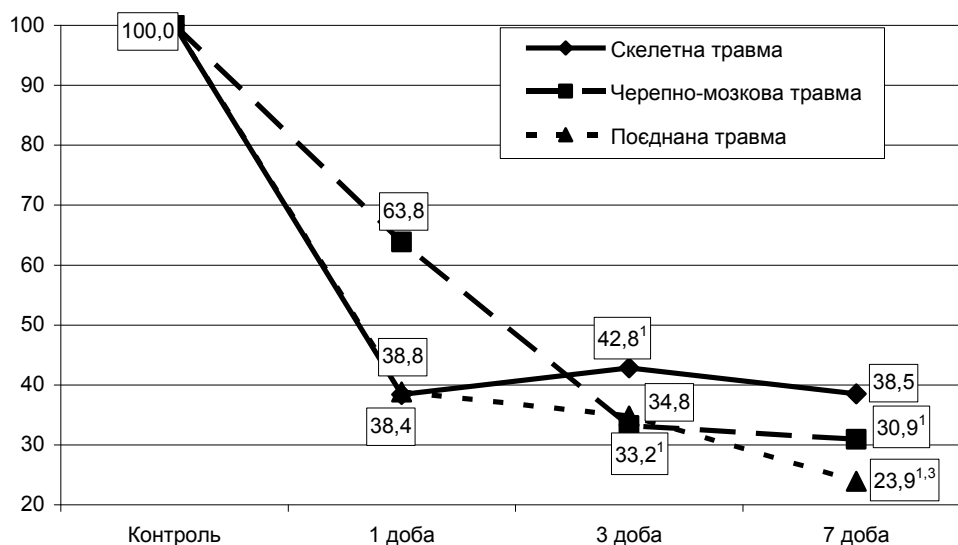


Рисунок 3 – Динаміка швидкості клубочкової фільтрації (у відсотках стосовно контрольної групи) після нанесення скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм

Виявлені порушення швидкості клубочкової фільтрації призводять до ретенційної гіперазотемії. Незалежно від виду механічної травми в сироватці крові в ранній період травматичної хвороби відмічали істотне збільшення концентрації креатиніну, величина якого досягала максимуму вже через 1 добу посттравматичного періоду (відповідно, у 2,23, 2,41 і 2,22 рази,  $p < 0,05$ ) й залишалася на такому ж рівні до 7 доби.

Знижувалась екскреція креатиніну. Після моделювання скелетної травми, порівняно з контрольною групою, показник знижувався через 1 добу (на 13,8 %,  $p < 0,05$ ) та в подальшому нормалізувався ( $p > 0,05$ ), після нанесення черепно-мозкової травми через 1 добу він значно зростав (на 55,2 %,  $p < 0,05$ ), проте в подальшому ставав меншим від контролю (на 31,0 % через 7 діб,  $p < 0,05$ ), після моделювання поєднаної травми поступово знижувався і в усі терміни вірогідно відрізнявся від контрольної групи (на 48,3 % через 7 діб,  $p < 0,05$ ). При цьому через 3 доби екскреція креатиніну із сечею була практично однаковою у групах тварин із черепно-мозковою і поєднаною травмами, а через 7 діб – істотно меншою після нанесення поєднаної травми.

За умов модельованих травм у період ранніх проявів травматичної хвороби (до 7 доби) істотно знижувався проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію, що проявлялося значним збільшенням їх екскреції із сечею (рис. 4).

Якщо через 1 добу посттравматичного періоду виражені порушення проксимального і дистального транспорту іонів натрію переважали у групах тварин із самою скелетною і поєднаною травмами, то через 3 доби більші порушення виникали в щурів із самою черепно-мозковою і поєднаною травмами, а через 7 діб домінували у тварин із поєднаною травмою. Ця закономірність свідчить про залучення в динаміці посттравматичного періоду специфічних адаптаційно-

компенсаторних механізмів, притаманних кожному виду пошкодження. Можна припустити, що функціональний стан нирок чутливий до нейрогормональних порушень, які виникають за умов ЧМТ, що стає помітним через 3 і 7 діб посттравматичного періоду. Найбільші порушення після моделювання поєднаної травми вказують на ефект взаємного обтяження, властивий поєднаним пошкодженням.

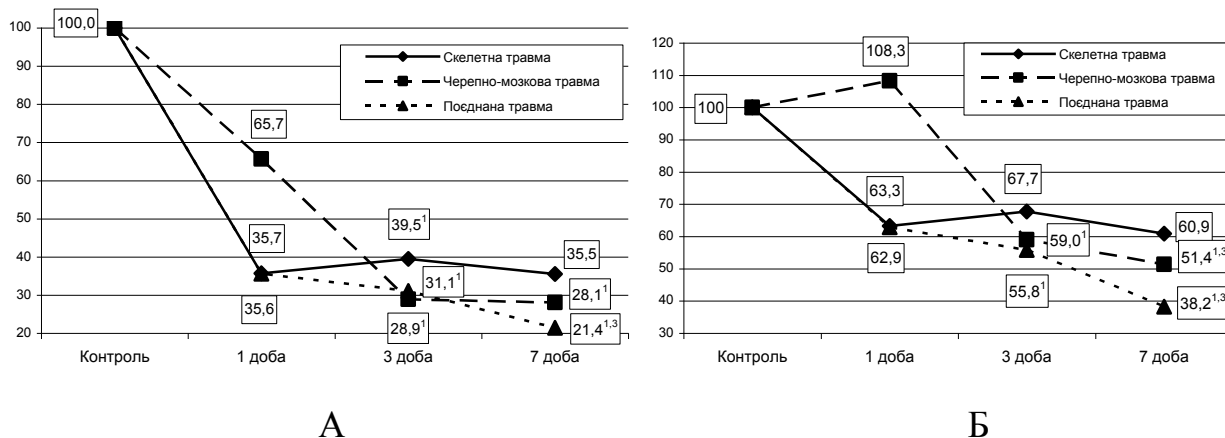


Рисунок 4 – Динаміка проксимального (А) і дистального (Б) транспорту натрію (у відсотках стосовно контрольної групи) після нанесення скелетної, черепно-мозкової травм та поєднаної травм

Порушення проксимального і дистального транспорту іонів натрію сприяють збільшенню його екскреції із сечею, що, як свідчать дані літератури, лежить в основі водно-електролітних порушень при тяжкій травмі (Пішак В.П., Коган А.О., 2008). Однак через 7 діб даний показник у групі тварин з поєднаною травмою виявився істотно нижчим, ніж після нанесення самої скелетної і черепно-мозкової травм, що можна пояснити більш вираженим зменшенням у них діурезу. За цих умов зниження швидкості клубочкової фільтрації, ймовірно, має певне захисне значення, адже спрямоване на попередження швидкої втрати великої кількості головного позаклітинного електроліту.

Таким чином, через 1 добу порушення проксимального і дистального транспорту іонів натрію домінували на тлі скелетної і поєднаної травм, через 3 доби – після моделювання черепно-мозкової і поєднаної травм, через 7 діб – поєднаної травми. Знову спостерігали виявлену закономірність протекції порушень ниркової функції при ЧМТ у гострий період, яка через 3 доби перейшла у стадію декомпенсації і, взаємно сумуючись із скелетною травмою, через 7 діб сприяла збільшенню порушень на тлі поєднаної травми.

Моделювані травми супроводжувались істотним збільшенням вмісту іонів калію в сироватці крові. Причому після нанесення скелетної – тільки через 1 добу посттравматичного періоду, а черепно-мозкової і поєднаної – в усі терміни спостереження. Через 1 добу вміст калію значно перевищував аналогічний рівень після моделювання ЧМТ, а через 3 і 7 діб – поєднаної травми. При цьому істотно зростав вміст калію в сечі, що не залежало від виду травми та терміну спостереження, а, найімовірніше, було зумовлено гіперкаліємією. Це призводило до істотного підвищення екскреції іонів калію із сечею, за винятком поєднаної травми, коли через 7 діб показник наближався до рівня контролю. Через 1 добу він був

істотно більшим після нанесення ЧМТ порівняно з іншими дослідними групами, через 3 доби – практично не відрізнявся між ними, а через 7 діб був явно меншим після моделювання поєднаної травми.

Важливе діагностичне значення мала динаміка вмісту загального білка в сечі. Моделювання скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм супроводжувалося істотним підвищенням концентрації загального білка в сечі та збільшенням його екскреції із сечею ( $p < 0,05$ ). Вміст загального білка в сечі практично був однаковим незалежно від виду травми, тільки через 3 доби він виявився істотно нижчим на тлі ЧМТ.

Аналізуючи отримані результати, можна припустити, що кожна з нанесених травм володіла специфічним впливом на функціональний стан нирок. Формалізовану його схему представлено в таблиці 2.

Таблиця 2 – Глибина порушень функціонального стану нирок за умов скелетної, черепно-мозкової та поєднаної краніоскелетної травм у динаміці гострого періоду і періоду ранніх проявів травматичної хвороби

Вид травми	Термін посттравматичного періоду		
	1 доба	3 доба	7 доба
Скелетна	++	++	+++
Черепно-мозкова	+—	+++	++++
Краніоскелетна	++	++++	+++++

Примітка: “+” – показник глибини порушень

Для отримання найбільш об’єктивних даних щодо специфіки впливу кожної травми зокрема на динаміку раннього посттравматичного періоду було проаналізовано результати патоморфології нирок.

Встановлено, що у ранній період скелетної травми в структурних елементах нирок тварин збільшувався розмір клубочків за рахунок розширення і повнокров’я судин. Також розширювалися просвіти вивідних каналців внаслідок дистрофічно-некротичних змін і вогнищового злуцнення епітеліоцитів у просвіті та нерівномірного кровонаповнення судин мозкового шару переважно венозного русла. При моделюванні ЧМТ у структурі нирок через 1 добу експерименту спостерігали нерівномірне кровонаповнення судин із переважним венозно-капілярним повнокров’ям та еритростазами, плазматичним просяканням стінок судин. Проте це не призводило до виражених змін клубочкового та епітеліального компонентів. Через 3 доби експерименту внаслідок спазмування артеріол відзначали структурні зміни в клубочках, дифузний набряк інтерстицію та виражені дистрофічні зміни епітеліоцитів вивідних каналців. Через 7 діб наростало дифузне венозно-капілярне повнокров’я з формуванням дрібних тромбів, проте набряк інтерстицію зменшувався. Капсули клубочків залишались розширеними, судинні клубочки зморщувались. В епітелії більшості вивідних каналців спостерігали гідропічну дистрофію різного ступеня вираження, яка переходила в некроз, і злуцнення окремих клітин у просвіт каналців. При моделюванні поєднаної краніоскелетної травми в структурі нирок через 1 добу експерименту відмічали нерівномірне кровонаповнення судин переважно венозного русла мозкового шару.



Це сприяло розвитку дифузного набряку в інтерстиційній тканині з вираженими еритродіapedезами, розширенням судинних клубочків, гострим порушенням трофіки епітеліоцитів, що призвело до розвитку вираженої білкової зернистої дистрофії, та розвитком некрозів і некробіозів. Через 3 доби експерименту порушення кровообігу посилювало плазматичне просякання стінок судин як артеріального, так і венозного русел та поглиблювало набряк інтерстицію з вираженим геморагічним компонентом та лімфо- і гістіоцитарною інфільтрацією. Це посилює розвиток в епітеліоцитах білкової зернистої дистрофії різного ступеня вираження, в окремих полях зору – з розвитком великовакуольної дистрофії по всьому об'єму цитоплазми. Через 7 діб експерименту набряк інтерстицію візуально не зменшувався. Це призводило до розвитку виражених дистрофічних та некротичних змін епітеліоцитів вивідних каналців.

Наведені результати чітко підтверджують отримані нами результати щодо функціональних порушень. При черепно-мозковій і поєднаній травмах патоморфологічні порушення теж наростали з 1 до 7 діб. Важливо відмітити, що на тлі поєднаної травми виникали дистрофічно-некротичні порушення епітелію каналцевої системи нефрона, що є морфологічним підґрунтям наведених вище припущень про підвищену чутливість каналців нефрона до гіпоксії і впливу активних форм кисню, порушення процесів реабсорбції та екскреції.

Таким чином, отримані нами результати розкривають специфіку впливу скелетної, черепно-мозкової та поєднаної краніоскелетної травм на функціональний і морфологічний стан нирок. Якщо порушення при скелетній і поєднаній травмах маніфестують уже з 1 доби посттравматичного періоду, то ЧМТ має прихований період до 3–7 діб, що може надавати хибнопозитивний результат щодо функціонального стану нирок. Одержані результати дозволяють по-новому підійти до оцінки видільної функції нирок у динаміці посттравматичного періоду і націлюють на доцільність розробки індивідуалізованих методів інтенсивної терапії в динаміці кожної травми зокрема.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні специфіки порушень морфофункціонального стану нирок після нанесення скелетної, черепно-мозкової і поєднаної краніоскелетної травм та їх ролі в патогенезі гострого періоду і періоду ранніх проявів травматичної хвороби.

1. У період ранніх проявів травматичної хвороби на тлі скелетної, черепно-мозкової та поєднаної краніоскелетної травм істотно зменшується швидкість клубочкової фільтрації та діурез, сповільнюється проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію, підвищується екскреція загального білка, в сироватці крові й сечі збільшується концентрація креатиніну, знижуються його екскреція та кліренс. Після моделювання самої скелетної травми порушення більшості цих показників найбільші через 1 добу після травмування з наступним покращенням до 7 доби, що не досягає рівня контролю. Після нанесення самої черепно-мозкової травми через 1 добу відзначають мінімальні порушення, які через 3–7 діб значно зростають і перевищують рівень скелетної травми. Після моделювання поєднаної

травми порушення поступово наростають і через 7 діб суттєво перевищують такі в інших дослідних групах (діурез зменшується у 2,46 раза, швидкість клубочкової фільтрації – в 4,18 раза, проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію – у 4,68 і 2,61 раза відповідно, кліренс креатиніну – в 4,18 раза, екскреція білка збільшується в 15,3 раза,  $p < 0,05$ ).

2. Моделювання скелетної, черепно-мозкової травми та поєднаної травми супроводжується збільшенням у сироватці крові та тканині нирок ТБК-активних продуктів ПОЛ та дієнових кон'югатів, які стрімко зростають і досягають максимальних порушень через 7 діб спостереження. У кірковому і сосочковому шарах показники найвищі після нанесення черепно-мозкової та поєднаної травм через 3 і 7 діб посттравматичного періоду порівняно зі скелетною травмою. У мозковому шарі в усі терміни спостереження вони переважають після поєднаної травми, а далі – після черепно-мозкової і скелетної (вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ через 7 діб після моделювання скелетної травми на 51,32 % більший, ніж у контрольній групі, черепно-мозкової – на 69,55 %, поєднаної – на 87,78 %, відмінності стосовно контрольної групи та між дослідними групами достовірні,  $p < 0,05$ ).

3. Нанесення експериментальної скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми супроводжується зростанням активності СОД у кірковому і мозковому шарах нирок з 1 до 3 діб спостереження. Через 7 діб вона суттєво знижується і стає статистично достовірно меншою від контролю, що більш виражено для поєднаної травми, особливо в кірковому шарі. Активність каталази у функціональних шарах нирок зменшується з 1 до 7 діб посттравматичного періоду. Найбільше зниження в кірковому шарі відмічають після моделювання черепно-мозкової та поєднаної травм у всі терміни спостереження, в мозковому і сосочковому – після нанесення поєднаної травми через 3 і 7 діб.

4. За умов модельованих травм у динаміці ранніх проявів травматичної хвороби вміст у сироватці крові  $\text{TNF}\alpha$  стосовно контрольної групи істотно більший у всі терміни спостереження. При цьому через 1–3 доби він найвищий після моделювання поєднаної травми, через 7 діб – самої скелетної травми. У всі терміни спостереження величина  $\text{TNF}\alpha$  найнижча після нанесення самої черепно-мозкової травми. Вміст у сироватці крові  $\text{IL-10}$  зростає, досягаючи найвищого рівня стосовно контрольної групи і попередніх термінів спостереження через 7 діб посттравматичного періоду. В цей термін він істотно більший після моделювання поєднаної травми, далі – самої скелетної і черепно-мозкової.

5. У ранній період скелетної травми в структурних елементах нирок збільшуються розміри клубочків, розширюються просвіти вивідних каналців, виникають незначні дистрофічно-некротичні зміни та судинні розлади. При моделюванні черепно-мозкової травми до 7 доби спостерігають більші порушення, які проявляються наростанням дифузного венозно-капілярного повнокров'я, розширенням капсул клубочків, розвитком гідропічної дистрофії епітелію більшості вивідних каналців, яка переходить у некроз окремих клітин. При нанесенні поєднаної травми у структурі нирок наростає набряк інтерстицію, що призводить до розвитку виражених дистрофічних та некротичних змін епітеліоцитів вивідних каналців.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мерлев Д. І. Особливості антиоксидантно-прооксидантного стану кіркового шару нирок в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2013. – № 2. – С. 140–142. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*
2. Мерлев Д. І. Динаміка функціонального стану нирок в умовах скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми у період ранніх проявів травматичної хвороби / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // Вісн. наук. дослідж. – 2014. – № 2. – С. 90–93. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*
3. Мерлев Д. І. Порушення ниркового транспорту іонів натрію в умовах скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм у період ранніх проявів травматичної хвороби / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 3. – С. 32–35. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*
4. Мерлев Д. І. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу сосочкового шару нирок в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання / Д. І. Мерлев // Актуал. пробл. трансп. медицини. – 2014. – № 2. – С. 61–65.
5. Merlev D. The peculiarities of antioxidant-prooxidant balance of kidney's papillary layer in skeletal and craniocerebral injuries and their combinations [Electronic resource] / D. Merlev, A. Gudyma // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4, N 1. – P. 134–144. – Available from : <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/view/508>. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*
6. Мерлев Д. І. Патогенетичні особливості дисфункції нирок в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання / Д. І. Мерлев // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2013. – № 2. – С. 265–266.
7. Мерлев Д. Особливості пероксидного окиснення ліпідів у тканині нирок в умовах краніо-скелетної травми в період ранніх проявів травматичної хвороби в експерименті / Д. Мерлев // Матеріали XVII Міжнар. мед. конгр. студентів та молодих вчених, 22–24 трав. 2013 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2013. – С. 244.
8. Мерлев Д. Роль протеїнуриї в патогенезі краніоскелетної травми в період ранніх проявів травматичної хвороби / Д. Мерлев // Матеріали XVIII Міжнар. мед. конгр. студентів та молодих вчених, 28–30 квітня 2014 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 195.
9. Структурні зміни нирок у тварин із модельованою черепно-мозковою травмою у ранні періоди її перебігу / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима, В. А. Дацко, І. М. Луців // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 21 трав. 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль: ТДМУ, 2014. – С. 123–124. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував матеріали до друку).*

10. Мерлев Д. І. Функціональні зміни нирок та системні порушення у тварин із модельованою скелетною, черепно-мозковою та поєднаною травмою у період ранніх проявів травматичної хвороби / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 21 трав. 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль: ТДМУ, 2014. – С. 124–125. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував матеріали до друку).*

11. Мерлев Д. І. Структурні зміни нирок тварин в ранні періоди поєднаної черепно-мозкової та скелетної травми тварин в експерименті / Д. І. Мерлев, А. А. Гудима, В. А. Дацко, І. М. Луців // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 21 трав. 2014 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль: ТДМУ, 2014. – С. 125. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Мерлев Д.І. Роль морфофункціональних змін нирок в патогенезі ранніх проявів краніоскелетної травми.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Сумський державний університет, Суми, 2015.

Дисертація присвячена з'ясуванню специфіки порушень морфофункціонального стану нирок після нанесення скелетної, черепно-мозкової і поєднаної краніоскелетної травм та їх ролі в патогенезі гострого періоду і періоду ранніх проявів травматичної хвороби.

На тлі модельованих травм істотно зменшується швидкість клубочкової фільтрації та діурез, сповільнюється проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію, підвищується екскреція загального білка, в сироватці крові й сечі збільшується концентрація креатиніну, знижуються його екскреція та кліренс. За цих умов істотно зростає вміст у сироватці крові та тканині нирок первинних і вторинних продуктів ліпідної пероксидації, знижується активність супероксиддисмутази і каталази, що особливо виражено в мозковому шарі нирок. У сироватці крові протягом першої доби досягає максимуму вміст TNF $\alpha$  з наступним зниженням до сьомої. При цьому вміст у сироватці крові IL-10 збільшується, досягаючи найвищого рівня через 7 діб посттравматичного періоду. Через 1 добу виявлені порушення функціонального стану нирок домінують на тлі скелетної і поєднаної травм, через 3 доби – після нанесення черепно-мозкової і поєднаної травм, через 7 діб – поєднаної. Порівняльний аналіз морфологічних порушень у нирці в динаміці різних видів травми показав їх найбільше зростання до 7 доби посттравматичного періоду при моделюванні поєднаної травми, що супроводжується розвитком виражених дистрофічних та некротичних змін епітеліоцитів вивідних каналців.

Отримані результати дозволяють по-новому підійти до оцінки видільної функції нирок у динаміці посттравматичного періоду і націлюють на доцільність розробки індивідуалізованих методів інтенсивної терапії в динаміці кожної травми

зокрема.

**Ключові слова:** скелетна, черепно-мозкова, краніоскелетна травми, травматична хвороба, нирка.

### АННОТАЦІЯ

**Мерлев Д.И. Роль морфофункциональных нарушений в почках в патогенезе ранних проявлений краниоскелетной травмы.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Сумской государственной университет, Сумы, 2015.

Диссертация посвящена выяснению специфики нарушений морфофункционального состояния почек после нанесения скелетной, черепно-мозговой и сочетанной краниоскелетной травм и их роли в патогенезе острого периода и периода ранних проявлений травматической болезни.

В экспериментах на нелинейных белых крысах моделировали скелетную, черепно-мозговую и сочетанную краниоскелетную травмы. Все эксперименты по нанесению травм выполняли в условиях тиопентал-натриевого обезболивания ( $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  массы). Скелетную травму моделировали путем нанесения однократного дозированного удара по каждому бедру, который вызвал закрытый перелом, закрытую черепно-мозговую травму – путем дозированного удара по черепу с энергией  $0,375 \text{ Дж}$ , что соответствовало травме средней степени тяжести, сочетанную травму – путем последовательного нанесения двух повреждений. Через 1, 3 и 7 суток посттравматического периода у животных изучали функциональное состояние почек методом водной нагрузки. Определяли величину диуреза, скорость клубочковой фильтрации, экскрецию и клиренс креатинина, проксимальный и дистальный транспорт, фильтрацию, экскрецию и клиренс ионов натрия, экскрецию ионов калия и белка. В гомогенатах коркового, мозгового и сосочкового слоев почек определяли интенсивность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, в сыворотке крови – содержание туморнекротического фактора- $\alpha$ , интерлейкина-10. Проводили гистологическое исследование ткани почек.

Исследования показали, что на фоне скелетной, черепно-мозговой и сочетанной травм существенно уменьшаются скорость клубочковой фильтрации и диурез, замедляется проксимальный и дистальный транспорт ионов натрия, повышается экскреция общего белка, в сыворотке крови и моче увеличивается концентрация креатинина, снижаются его экскреция и клиренс. После моделирования самой скелетной травмы нарушения большинства этих показателей наибольшие через 1 сутки после травмирования с последующим улучшением до 7 суток, которое не достигает уровня контроля. После нанесения черепно-мозговой травмы через 1 сутки отмечают минимальные нарушения, через 3–7 суток они значительно возрастают и превышают уровень скелетной травмы. После моделирования сочетанной травмы нарушения постепенно нарастают и через 7 суток существенно превышают такие в других опытных группах.

В условиях моделируемой патологии существенно возрастает содержание в сыворотке крови и ткани почек первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации, которые достигают максимальных нарушений через 7 суток наблюдения. В корковом и сосочковом слоях показатели более высокие после нанесения черепно-мозговой и сочетанной травм через 3 и 7 суток посттравматического периода по сравнению со скелетной травмой. В мозговом слое во все сроки наблюдения они преобладают после сочетанной травмы, дальше – после черепно-мозговой и скелетной. Нанесение экспериментальных травм сопровождается увеличением активности супероксиддисмутазы в функциональных слоях почек до 3 суток наблюдения с последующим уменьшением ниже уровня контроля. Активность каталазы в функциональных слоях почек уменьшается от 1 до 7 суток посттравматического периода. Наибольшее снижение в корковом слое отмечают после моделирования черепно-мозговой и сочетанной травм во все сроки наблюдения, в мозговом и сосочковом – через 3 и 7 суток после нанесения сочетанной травмы.

Моделируемые травмы сопровождаются увеличением в сыворотке крови содержания туморнекротического фактора- $\alpha$ , который достигает максимума через 1 сутки и снижается до 7 суток. При этом через 1–3 суток он наибольший после моделирования сочетанной травмы, через 7 суток – самой скелетной травмы. Во все сроки наблюдения величина показателя самая низкая после нанесения черепно-мозговой травмы. Содержание в сыворотке крови интерлейкина-10 увеличивается, достигая максимума через 7 суток посттравматического периода. В этот срок оно существенно больше после моделирования сочетанной травмы, далее – скелетной и черепно-мозговой.

Сравнительный анализ морфологических нарушений в почке в динамике различных видов травмы показал, что нарушения становятся большими до 7 суток посттравматического периода при моделировании сочетанной травмы и сопровождаются развитием выраженных дистрофических и некротических изменений эпителиоцитов выводных канальцев.

Полученные результаты позволяют по-новому подойти к оценке функционального состояния почек в динамике посттравматического периода и нацеливают на целесообразность разработки индивидуализированных методов интенсивной терапии в динамике каждой травмы в частности.

**Ключевые слова:** скелетная, черепно-мозговая, краниоскелетная травмы, травматическая болезнь, почка.

### **Annotation**

**Merlev D.I. The role of morphological and functional changes in kidneys within the pathogenesis of cranial and skeletal trauma early manifestations.** – Printed as manuscript.

Dissertation for degree of Ph.D on speciality 14.03.04 pathological physiology - 14.03.04 – Sumy State University, 2015.

The dissertation is dedicated to elucidation of peculiarities as to morphological and functional state of kidneys after skeletal, craniocerebral and combined craniocerebral

trauma and their role within the pathogenesis in acute period and the period of early manifestations of traumatic disease.

On the background of modeled traumas the rate of glomerular filtration and diuresis lessen significantly, proximal and distal transport of sodium ions are going to slow down, the excretion of total protein is increasing, creatine concentration is growing in the serum and urine at that its excretion and clearance are decreasing. Under these conditions primary and secondary products of lipid peroxidation in serum and kidneys' tissue grow essentially, the activity of superoxide dismutase and catalase are bringing down (especially within the medullar layer of kidneys). For the first 24 hours concentration of TNF $\alpha$  reaches its maximum with following decrease by the seventh day since the trauma occurred. At that concentration of IL-10 in serum is constantly increasing reaching its peak by the 7<sup>th</sup> day of posttraumatic period. In 24 hours violations of functional state of kidneys keep dominating against the background of skeletal and mixed traumas, in 3 days – after craniocerebral and mixed traumas, in a week after combined one. Comparative analysis of morphological violations in kidneys in the course of the disease in different kinds of traumas showed their maximal growth till the 7<sup>th</sup> day of posttraumatic period under modeling of mixed trauma. It's followed by development of marked dystrophic and necrotic changes within epithelial cells of excretory tubules.

The results got allow us to find new approaches as for valuation of excretory function of kidneys within the dynamics of posttraumatic period and they emphasize the necessity of developing individualized methods of intensive therapy in the course of each disease in particular.

**Key words:** skeletal, craniocerebral, cranoskeletal traumas, traumatic disease, kidney.