

ФУНКЦІОНАЛЬНІ Й МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ НИРОК ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ, ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТУ В КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

Вступ. Травма є однією з головних причин масивної крововтрати. Відповідно до концепції "травматичної хвороби", викликані травмою порушення важливих функцій і параметрів гомеостазу мають пролонгований характер та нерідко стають основною причиною загибелі організму внаслідок розвитку синдрому поліорганної недостатності. Усе це змушує вести пошук додаткових засобів протекції тканин від гіпоксичного впливу й оксидативного стресу – ключових патогенних чинників при травмі та гострій крововтраті. Останнім часом серед комплексних засобів антиоксидантної та антигіпоксантної дії широко використовують 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат. Проте його протекторного впливу на нирки за умов травми та гострої крововтрати не досліджено.

Мета дослідження – з'ясувати вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Методи дослідження. Експерименти виконано на 114 білих статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар. У наркотизованих тварин 1-ї дослідної групи моделювали скелетну травму. В щурів 2-ї дослідної групи додатково викликали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси тіла. У тварин 3-ї дослідної групи, крім скелетної травми, моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла. Щурам 4-ї дослідної групи з аналогічною травмою з метою корекції щоденно внутрішньочеревно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у дозі 100 мг·кг⁻¹. Контрольних тварин лише вводили у тіопентал-натрієвий наркоз. З експериментів щурів 1-ї, 2-ї і 3-ї дослідних груп виводили через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду, тварин 4-ї дослідної групи – через 7 діб. У всіх щурів спершу оцінювали функцію нирок методом водного навантаження, далі їх виводили з експерименту й у сироватці крові та сечі визначали вміст креатиніну, розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), у кірковому і мозковому шарах нирки визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів ПОЛ).

Результати й обговорення. Під впливом скелетної травми в гострий період і період ранніх проявів травматичної хвороби істотно зростав вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому та мозковому шарах нирки і зменшувалася ШКФ. Ще більші порушення виникали після додаткового моделювання гострої крововтрати, вони наростали зі збільшенням її об'єму. За вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки і величиною ШКФ через 1 добу посттравматичного періоду порушення, порівняно з контролем, були практично однаковими у групах щурів, у яких моделювали лише скелетну травму та додатково викликали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси тіла. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла, має виражений саногенний вплив на організм. Під впливом препарату через 7 діб експерименту істотно зменшився вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому та мозковому шарах нирки. На цьому тлі суттєво збільшилася ШКФ. Незважаючи на те, що під впливом препарату досліджувані показники не досягали рівня контрольної групи, він може становити значний інтерес для комплексної інтенсивної терапії наслідків тяжкої травми вже в гострий період травматичної хвороби.

Висновки. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла, порівняно з ізольованою скелетною травмою, супроводжується більшою активацією процесів ліпідної пероксидації у кірковому та мозковому шарах нирки і зменшенням ШКФ. Порушення показників наростають з 1-ї до 7-ї діб посттравматичного періоду і посилюються зі збільшенням об'єму крововтрати. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла, через 7 діб експерименту супроводжується суттєво меншими порушеннями вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому та мозковому шарах нирки і збільшенням ШКФ порівняно зі щурами з аналогічною травмою, яким корекції не проводили.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: скелетна травма; гостра крововтрата; оксидативний стрес; функція нирки.

ВСТУП. Травма залишається однією з основних причин смерті від зовнішніх причин в Україні й усьому світі. Вона охоплює людей

різних вікових груп, проте суттєво переважає в працездатних осіб. Існують дані про те, що 40 % травм припадають на осіб віком від 20 до 39 років, серед яких близько половини – молоді люди віком від 20 до 24 років [1, 2].

© Т. І. Пискливець, А. Г. Шульгай, 2023.

Травма є однією з головних причин масивної крововтрати. За даними окремих авторів, понад 60 % випадків масивних переливань в умовах травматологічного центру пов'язані з травмою. На таких пацієнтів затрачають понад 75 % препаратів крові [3]. Доведено, що постраждали, які вижили після первинного геморагічного ураження, мають погані функціональні результати і значно підвищену довгострокову смертність [4].

Геморагічний шок унаслідок зменшення доставки до клітин кисню, потрібного для аеробного метаболізму, супроводжується накопиченням молочної кислоти, неорганічних фосфатів та кисневих радикалів [5]. Вивільнення асоційованих з ушкодженням молекулярних структур (відомих як DAMPs або аларміни), включаючи мітохондріальну ДНК та формільні пептиди, провокує системну відповідь організму на запалення [6].

На тканинному рівні гіповолемія і звуження судин спричиняють гіперперфузію та ураження нирок, печінки, кишок і скелетних м'язів, що може призвести до поліорганної недостатності в тих, хто вижив. При екстремальній кровотечі зі знекровленням на тлі втрати центрального пульсу виникає гіперперфузія головного мозку та міокарда, що викликає церебральну аноксію і фатальні аритмії протягом декількох хвилин [7].

Порушення функції нирок відіграє важливу роль у патогенезі травми та гострої крововтрати. Гіперперфузія нирок і гіпоксія сприяють активізації процесів ліпідної пероксидації у кірковому та мозковому шарах нирок [8, 9]. На тлі розвитку оксидативного стресу у функціональних шарах нирок суттєво знижується супероксиддисмутазна активність, порушуються процеси гломерулярної фільтрації [10], зменшуються діурез та екскреція креатиніну [11]. Однак інтенсивність таких порушень з боку нирок залежно від тяжкості крововтрати вивчено недостатньо.

Стратегія боротьби з гіповолемічним шоком сьогодні фокусується на пермісивній гіпотензії, гемостатичній реанімації і контролі кровотечі для адекватного лікування "смертельної тріади": коагулопатії, ацидозу та гіпотермії [12].

Однак успішне виведення постраждалого із шоку не гарантує розвитку ускладнень у віддалений період після отримання травми. Відповідно до концепції "травматичної хвороби", викликані травмою порушення важливих функцій та параметрів гомеостазу мають пролонгований характер і нерідко стають основною причиною загибелі організму внаслідок розвитку синдрому поліорганної недостатності [13]. Усе це змушує вести пошук додаткових засобів протекції тканин від гіпоксичного впливу й оксидативного стресу, які належать до ключових патогенних чинників при

травмі та гострої крововтрати. Останнім часом серед комплексних засобів антиоксидантної та антигіпоксиксантиї дії широко використовують 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат [14, 15]. Препарат поліпшує енергетичний статус клітин, обмежує оксидативний стрес, стабілізує клітинні мембрани. Проте його протекторного впливу на нирки за умов травми та гострої крововтрати не досліджено.

Мета дослідження – з'ясувати вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на функціональні й метаболічні порушення нирок за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на 114 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 0,18–0,20 кг, відібраних випадковим методом, яких утримували на стандартному раціоні віварію. У 1-й дослідній групі (30 тварин) моделювали скелетну травму, в 2-й (30 тварин) – після нанесення скелетної травми викликали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси тіла, у 3-й (36 тварин) – крім скелетної травми, моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла, в 4-й (12 тварин) – після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла з метою корекції щоденно внутрішньочеревно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма "Мікрохім", Україна) в дозі 100 мг·кг⁻¹, починаючи з 1-ї доби після нанесення травми. У контрольній групі (6 тварин) щурів лише вводили у тіопентал-натрієвий наркоз.

Усі травми наносили за умов використання тіопентал-натрієвого наркозу в дозі 40 мг·кг⁻¹. Скелетну травму моделювали шляхом дозованого механічного удару твердим предметом із клиноподібною насадкою та енергією 0,637 Дж по кожному стегну з досягненням закритого перелому обох стегнових кісток [16], гостру крововтрату – шляхом пункції серця і вилучення крові в об'ємі 1 або 2 % від маси тіла щура [17]. В експериментах не використовували тварин, в яких виникав відкритий перелом стегна.

З експериментів щурів 1-ї, 2-ї, 3-ї дослідних груп виводили через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду, тварин 4-ї дослідної групи – через 7 діб методом тотального кровопускання із серця. Попередньо в усіх щурів визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження [18]. Через металевий зонд у шлунок вводили підігріту до 30 °С водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла тварини. Сечу збирали протягом 2 год і визначали діурез. Далі під тіопентал-натрієвим наркозом щурів виводили з

експериментів методом тотального кровопускання із серця. Для досліджень брали сечу, сироватку крові та нирку.

У сироватці крові та сечі визначали концентрацію креатиніну уніфікованим методом для аналізатора біохімічного "Humalazer 2000". Оцінювали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну, розраховували її за формулою:

ШКФ = концентрація креатиніну в сечі × діурез / концентрація креатиніну в плазмі.

В екстракті гомогенатів кіркового і мозкового шарів нирки визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти – маркера активності процесів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних продуктів ПОЛ) [19]. Для отримання гомогенатів нирку спершу розділяли на льодовому столику на функціональні шари механічним методом під візуальним контролем. Гомогенізацію тканин здійснювали з використанням апарата "Silent Crasher S" (Німеччина) у наважках 120 мг кіркової речовини у 2,0 мл 0,05 М трис-НСІ буфера (рН 7,4) і 80 мг мозкової речовини в такому ж об'ємі вказаного буферного розчину.

При виконанні досліджень дотримувалися загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Одержаний цифровий матеріал обробляли у програмному пакеті STATISTICA ("StatSoft Inc.",

США). Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень показали, що у кірковому шарі нирки під впливом скелетної травми (табл. 1, рис. 1) в усі терміни посттравматичного періоду, порівняно з контролем, статистично вірогідно зростав вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ ($p < 0,05$). Показник досягав максимуму через 3 доби і був на 83,0 % більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), та на 56,2 % вищим порівняно з результатом 1-ї доби експерименту ($p < 0,05$). До 7-ї доби він знижувався (на 33,0 % порівняно з результатом 3-ї доби, $p < 0,05$), проте залишався на 22,9 % більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла сприяло ще більшому зростанню вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки ($p < 0,05$ порівняно з контролем в усі терміни посттравматичного періоду). Показник досягав максимуму через 3 доби і був на 85,6 % більшим порівняно з результатом 1-ї доби експерименту ($p < 0,05$) та у 2,25 раза вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Через 7 діб він залишався на такому ж рівні, що й через 3 доби ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла, порівняно з контролем, супроводжувалося поступовим зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ з 1-ї до 7-ї діб посттравматичного періоду: відповідно, у 2,35, 2,76 та 3,11 раза ($p < 0,05$ стосовно

Таблиця 1 – Вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у кірковому шарі нирки (мкмоль·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній та верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати, доби		
	1-ша	3-тя	7-ма
Контроль=1,09 (1,00; 1,12) (n=6)			
1-ша Скелетна травма	1,28* (1,23; 1,34) (n=10)	2,00* (1,87; 2,11) (n=10)	1,34* (1,28; 1,42) (n=10)
2-га Скелетна травма+гостра крововтрата 1 % від маси тіла	1,32* (1,26; 1,41) (n=8)	2,45* (2,35; 2,90) (n=8)	2,55* (2,45; 2,69) (n=8)
3-тя Скелетна травма+гостра крововтрата 2 % від маси тіла	2,56* (2,36; 2,66) (n=7)	3,01* (2,88; 3,22) (n=6)	3,39* (3,30; 3,44) (n=6)
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. Тут і в таблицях 2, 3:

- * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$).
- p₁₋₂ – вірогідність відмінностей між 1-ю і 2-ю дослідними групами.
- p₁₋₃ – вірогідність відмінностей між 1-ю і 3-ю дослідними групами.
- p₂₋₃ – вірогідність відмінностей між 2-ю і 3-ю дослідними групами.

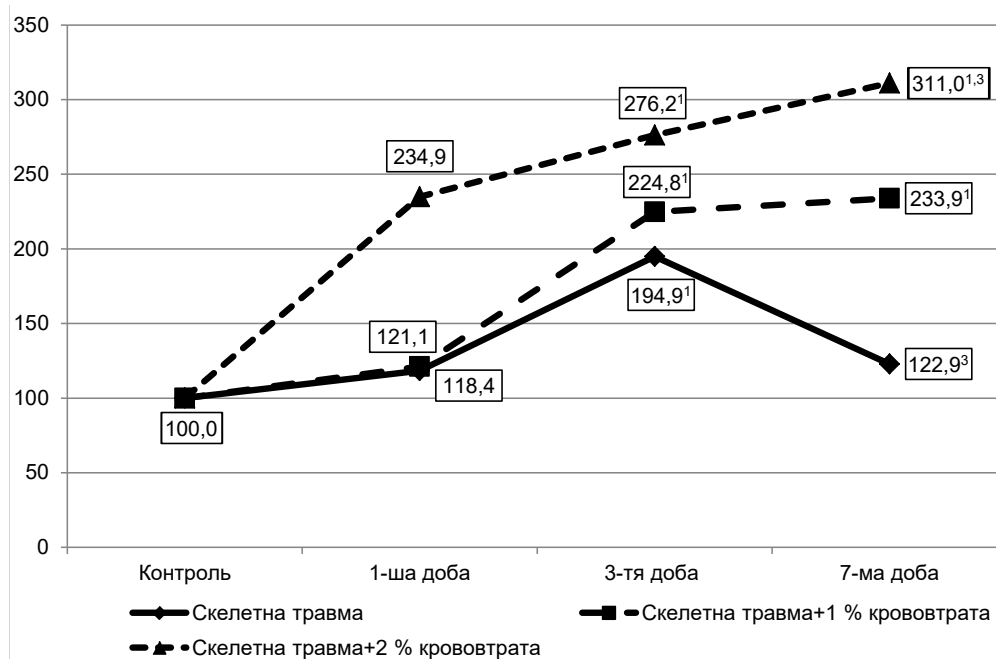


Рис. 1. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у кірковому шарі нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла. Примітка. Тут і на рисунках 2, 3: ^{1,3} – відмінності стосовно 1-ї і 3-ї діб статистично вірогідні ($p < 0,05$).

контрольної групи). Через 3 доби показник перевищував результат 1-ї доби на 17,6 % ($p < 0,05$). Через 7 діб він був більшим, ніж через 1 і 3 доби, відповідно, на 32,4 та 12,6 % ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу посттравматичного періоду відмінності між 1-ю і 2-ю дослідними групами були статистично не вірогідними ($p_{1-2} > 0,05$). Через 3 і 7 діб досліджуваний показник у 2-й дослідній групі виявився статистично вірогідно більшим, ніж у 1-й (відповідно, на 22,5 та 90,3 %, $p_{1-2} < 0,05$). У 3-й дослідній групі через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду він був істотно вищим, ніж у 1-й (відповідно, у 2,00 рази, на 50,5 %

та у 2,53 рази, $p_{1-3} < 0,05$) і 2-й (відповідно, на 93,9, 22,9 та 32,9 %, $p_{2-3} < 0,05$).

У мозковому шарі нирки (табл. 2, рис. 2) порушення процесів ліпідної пероксидації були більш вираженими. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у цьому шарі через 1 добу перевищував контроль на 34,4 %, через 3 доби – на 94,8 %, через 7 діб – на 42,2 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). Слід зауважити, що в динаміці показник змінювався хвилеподібно з максимумом через 3 доби (перевищував результат 1-ї доби на 45,3 %, $p < 0,05$) та наступним зниженням через 7 діб (на 27,2 % порівняно з результатом 3-ї доби, $p < 0,05$).

Таблиця 2 – Вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у мозковому шарі нирки (мкмоль·кг⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній та верхній кuartили)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрата, доби		
	1-ша	3-тя	7-ма
Контроль=1,28 (1,23; 1,32) (n=6)			
1-ша Скелетна травма	1,72* (1,57; 1,93) (n=10)	2,50* (2,40; 2,61) (n=10)	1,82* (1,62; 1,94) (n=10)
2-га Скелетна травма+гостра крововтрата 1 % від маси тіла	2,62* (2,80; 2,33) (n=8)	3,36* (3,24; 3,65) (n=8)	3,59* (3,40; 3,76) (n=8)
3-тя Скелетна травма+гостра крововтрата 2 % від маси тіла	3,37* (3,25; 3,76) (n=7)	3,98* (3,67; 4,10) (n=6)	4,00* (3,57; 4,14) (n=6)
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

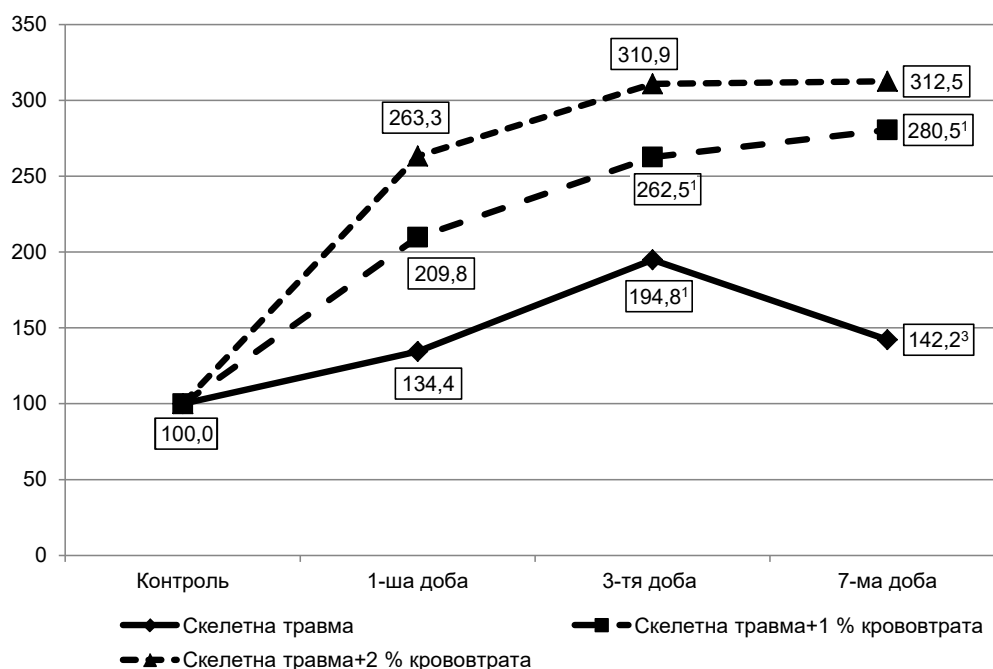


Рис. 2. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у мозковому шарі нирки (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла.

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла супроводжувалося зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки з 1-ї до 3-ї діб експерименту. В ці терміни показник перевищував рівень контролю, відповідно, у 2,10 та 2,62 раза ($p < 0,05$). У подальшому він залишався на рівні 3-ї доби ($p > 0,05$) і був у 2,80 раза більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), та на 37,0 % порівняно з результатом 1-ї доби експерименту ($p < 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла, порівняно з контролем, викликало найбільше зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки: через 1 добу – в 2,63 раза, через 3 доби – в 3,11 раза, через 7 діб – у 3,12 раза ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). Показник знову досягав максимуму через 3 доби, перевищував результат 1-ї доби на 18,1 % ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні через 7 діб експерименту ($p > 0,05$).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 1 добу експерименту в 2-й дослідній групі вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у мозковому шарі нирки статистично вірогідно перевищував рівень 1-ї дослідної групи (на 52,3 %, $p_{1-2} < 0,05$). У цей термін у 3-й дослідній групі показник був істотно більшим, ніж у 1-й (на 95,9 %, $p_{1-3} < 0,05$), та порівняно з результатом 2-ї групи (на 28,6 %, $p_{2-3} < 0,05$). Через 3 і 7 діб експерименту в 2-й дослідній групі показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж у

1-й (відповідно, на 34,4 та 97,2 %, $p_{1-2} < 0,05$), проте статистично вірогідно не відрізнявся порівняно з 3-ю дослідною групою ($p_{2-3} > 0,05$). У ці терміни в 3-й дослідній групі показник теж суттєво перевищував результат 1-ї дослідної групи (відповідно, у 59,2 та 2,20 раза, $p_{1-3} < 0,05$).

Посилення процесів ліпідної пероксидації у кірковому і мозковому шарах нирки не могло не позначитися на її функціональному стані. Аналіз динаміки величини ШКФ (табл. 3, рис. 3) показав, що після нанесення скелетної травми, порівняно з контролем, через 1 добу посттравматичного періоду показник знижувався на 22,4 %, через 3 доби – на 42,4 %, через 7 діб – на 33,6 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). У динаміці показник досягав мінімуму через 3 доби (був на 25,7 % меншим порівняно з результатом 1-ї доби експерименту, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7-ї доби посттравматичного періоду ($p > 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла через 1 добу експерименту зумовило зменшення ШКФ, порівняно з контролем, на 17,3 %, через 3 доби – на 49,6 %, через 7 діб – на 51,5 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). У динаміці показник теж досягав мінімуму через 3 доби (був на 39,0 % меншим порівняно з результатом 1-ї доби, $p < 0,05$). Через 7 діб показник перебував на рівні 3-ї доби експерименту ($p > 0,05$) і виявився на 41,4 % нижчим, ніж через 1 добу експерименту ($p < 0,05$).

Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла викликало

Таблиця 3 – Швидкість клубочкової фільтрації (мкл·хв⁻¹·100 г⁻¹) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла (Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній та верхній кuartилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати, доби		
	1-ша	3-тя	7-ма
Контроль=409,5 (384,5; 429,2) (n=6)			
1-ша Скелетна травма	317,7* (298,6; 349,6) (n=10)	235,9* (226,4; 261,5) (n=10)	272,1* (225,3; 292,3) (n=10)
2-га Скелетна травма+гостра крововтрата 1 % від маси тіла	338,5* (284,6; 359,7) (n=8)	206,4* (199,2; 223,4) (n=8)	198,5* (180,4; 208,0) (n=8)
3-тя Скелетна травма+гостра крововтрата 2 % від маси тіла	185,2* (174,0; 198,7) (n=7)	146,9* (132,9; 154,1) (n=6)	122,6* (116,5; 132,7) (n=6)
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

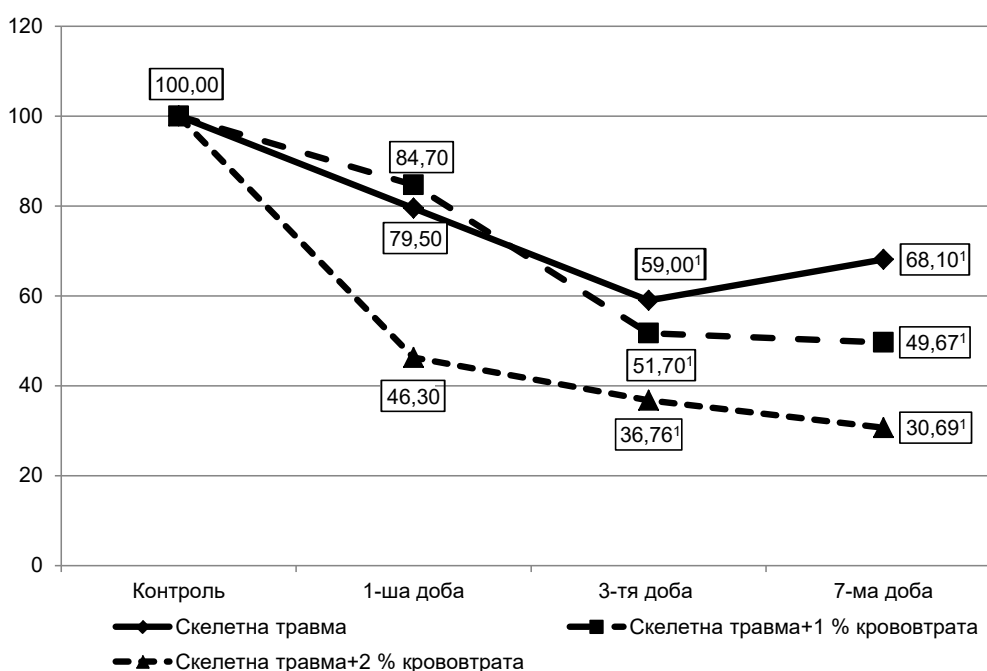


Рис. 3. Динаміка швидкості клубочкової фільтрації (у відсотках до рівня контрольної групи) за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла.

найбільше порушення величини ШКФ. Через 1 добу показник був меншим, порівняно з контролем, на 54,8 %, через 3 доби – на 64,2 %, через 7 діб – на 70,1 % ($p < 0,05$ у всі терміни спостереження). У динаміці показник досягав мінімуму через 3 доби (виявився на 20,7 % нижчим порівняно з результатом 1-ї доби експерименту, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 7-ї доби ($p > 0,05$). У цей термін показник був на 33,8 % меншим порівняно з результатом 1-ї доби експерименту ($p < 0,05$).

Застосування з коригувальною метою 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату шляхом внутрішньочеревного введення в дозі 100 мг·кг⁻¹ протягом 6 діб посттравматичного

періоду щурам зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла, показало, що вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки (рис. 4), порівняно з тваринами, яким корекції не проводили, знижувався на 16,2 % ($p < 0,05$), у мозковому шарі нирки (рис. 5) – на 27,5 % ($p < 0,05$). Водночас ШКФ на тлі корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, порівняно зі щурами без корекції, статистично вірогідно збільшувалася – на 47,9 % ($p < 0,05$) (рис. 6). Слід зауважити, що внаслідок застосування коригувального засобу досліджувані показники не досягали рівня контрольної групи: вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому і мозковому

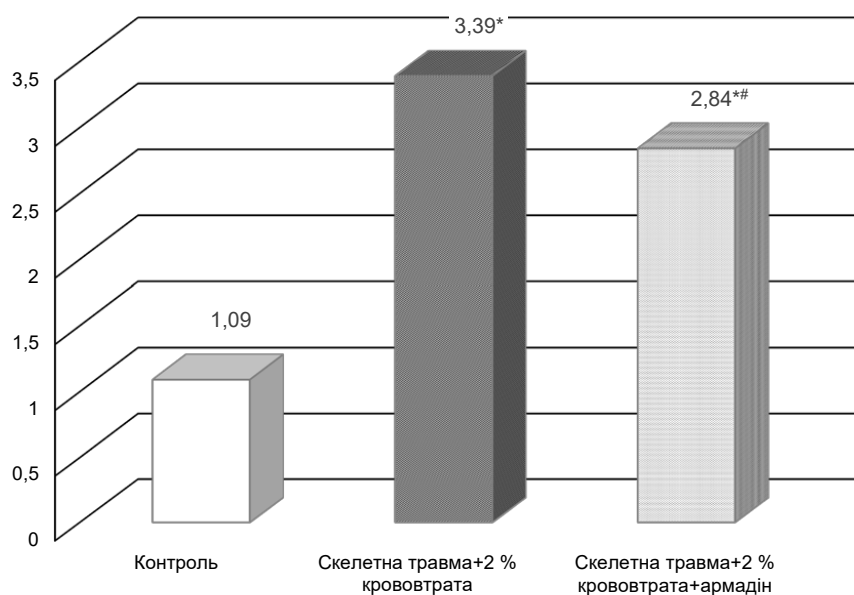


Рис. 4. Вплив армадіну на вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у кірковому шарі нирки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Примітки. Тут і на рисунках 5, 6:

1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$).

2. # – відмінності, порівняно з дослідною групою тварин, яким корекції не проводили, статистично вірогідні ($p < 0,05$).

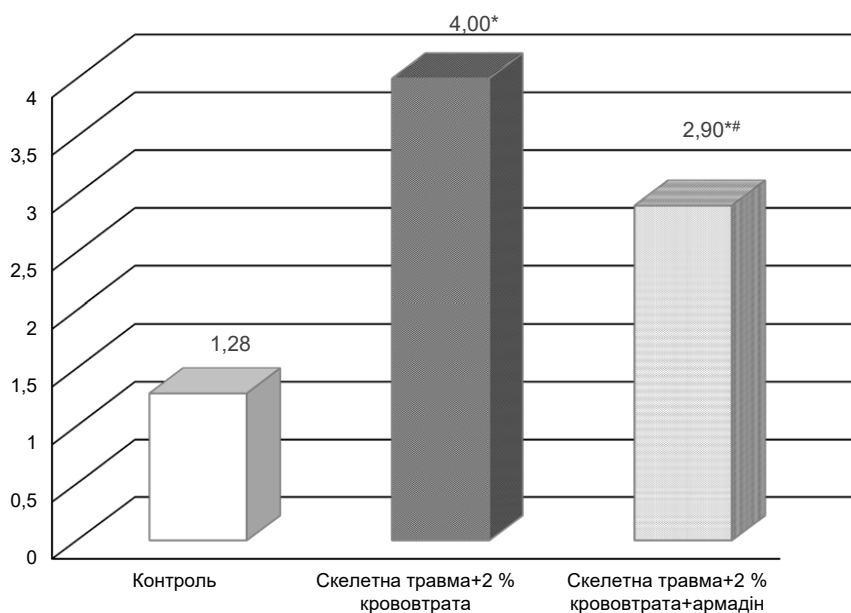


Рис. 5. Вплив армадіну на вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у мозковому шарі нирки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

шарах нирки був вищим у 2,27 раза ($p < 0,05$), величина ШКФ залишалася меншою, ніж у контрольній групі, на 55,7% ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що під впливом скелетної травми (закритий перелом обох стегон) у гострий період (1-ша доба) та період ранніх проявів травматичної хвороби (3–7 доби) у травмованих щурів істотно підвищувалась інтенсивність процесів ліпідної пероксидації у кірковому і мозковому шарах та

зменшувалася ШКФ. Виявлені порушення відповідали певній закономірності – зростали до 3-ї доби експерименту та знижувалися до 7-ї доби, проте не досягали рівня контрольної групи. Отже, модельована травма викликає системний вплив на організм, одним із проявів якого є посилення процесів ліпідної пероксидації та зниження фільтраційної функції нирок. Усе це може відбуватися в результаті зменшення перфузії нирки, розвитку гіпоксії та, як наслідок,



Рис. 6. Вплив армадіну на швидкість клубочкової фільтрації за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

утворення активних форм кисню з деструкцією клітинних мембран і зниженням функціональної спроможності нирки, в тому числі й інших органів, віддалених від місця безпосереднього травмування [18]. Встановлена закономірність динаміки порушень у перші 7 діб експерименту є характерною особливістю перебігу травматичної хвороби у щурів під впливом ураження кісток скелета [20].

Ще більші порушення виникали після додаткового моделювання гострої крововтрати, вони наростали зі збільшенням її об'єму. Отже, мало місце нашарування патогенних механізмів обох травм, зокрема зниження фільтраційного тиску в нирках. У роботах [8–11] показано, що посилення процесів ПОЛ у нирці, виснаження антиоксидантного захисту і розвиток дисфункції нирок на тлі скелетної травми та гострої крововтрати пропорційні тяжкості скелетної травми і зростають з підвищенням кількості ушкоджених кісткових сегментів. Водночас ми вперше продемонстрували, що на тлі скелетної травми аналогічні порушення наростають зі збільшенням тяжкості супутньої крововтрати. Причому в динаміці виявлені порушення збільшуються з 1-ї до 7-ї діб експерименту, тоді як на тлі ізольованої скелетної травми мають характерний період покращення через 7 діб, що, як свідчать дані окремих авторів, має тимчасовий характер і означений як "період тимчасового благополуччя" [21]. Звертає на себе увагу той факт, що порушення процесів ПОЛ у мозковому шарі нирки є більшими, ніж у кірковому. Останнє, за даними літератури, зумовлено вищим енергопродукуванням мітохондрій ка-

нальцевого апарату нирки, що необхідно для забезпечення процесів активної реабсорбції електролітів [22].

Звертає на себе увагу і той факт, що за вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі нирки та величиною ШКФ через 1 добу посттравматичного періоду порушення, порівняно з контролем, були практично однаковими у групах щурів, яким моделювали лише скелетну травму, та додатково викликали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси тіла щура. Отриманий результат має вагоме практичне значення, адже може свідчити про те, що ускладнення гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла на тлі скелетної травми суттєво не впливає на перебіг травматичної хвороби і не вимагає додаткових заходів інтенсивної терапії. Однак, як показали отримані результати, це твердження є хибним, оскільки в подальшому порушення на тлі гострої крововтрати стають істотно більшими.

Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла, протягом 6 діб чинило виражений саногенний вплив на організм. Під впливом препарату через 7 діб експерименту відмічали істотне зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому і мозковому шарах нирки. На цьому тлі суттєво збільшувалася ШКФ. Отже, за умов модельованої патології препарат проявляє виражену антиоксидантну дію і має місце його системний вплив на організм, унаслідок якого зростає перфузія нирок. Враховуючи той факт, що саме ПОЛ є одним із ключових пускових механізмів системної відповіді організму на за-

палення [23], можна припустити, що на початкових стадіях розвитку патологічних та адаптаційно-компенсаторних реакцій організму у відповідь на травму препарат здатний послабити внесок прооксидантних механізмів у патогенез травматичної хвороби, а відтак обмежити каскад подальших патологічних реакцій, що можуть призвести до розвитку поліорганної дисфункції і недостатності. Незважаючи на те, що під впливом препарату досліджувані показники не досягли рівня контрольної групи, він може становити значний інтерес для комплексної інтенсивної терапії наслідків тяжкої травми вже в гострий період травматичної хвороби.

ВИСНОВКИ. 1. Ускладнення скелетної травми гострою крововтратою в об'ємі 1 і 2 % від маси тіла, порівняно з ізольованою скелетною травмою, супроводжується більшою активацією процесів ліпідної пероксидації у кірковому та мозковому шарах нирки і зменшенням ШКФ. Порушення показників наростають з 1-ї до 7-ї діб посттравматичного періоду та посилюються зі збільшенням об'єму крововтрати.

2. У щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою в об'ємі 1 % від маси тіла, через 1 добу посттравматичного періоду вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому шарі та величина ШКФ статистично вірогідно не відрізняються від таких у щурів, яким моделювали лише скелетну травму, проте через 3 і 7 діб посттравматичного періоду порушення цих показників стають істотно більшими.

3. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла, через 7 діб експерименту супроводжується суттєво меншими порушеннями вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у кірковому і мозковому шарах нирки та збільшенням ШКФ порівняно зі щурами з аналогічною травмою, яким корекції не проводили.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі доцільно встановити особливості порушень іонорегулювальної функції нирок під впливом скелетної травми і гострої крововтрати та оцінити віддалену ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Owattanapanich N. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis / N. Owattanapanich, K. Chittawatanaarat, T. Benyakorn, J. Sirikun // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2018. – **26**, No. 1. – P. 107. – DOI: 10.1186/s13049-018-0572-4.

2. The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock / M. H. Scerbo, J. B. Holcomb, E. Taub [et al.] // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2017. – **83**, No. 6. – P. 1165–1172. – DOI: 10.1097/TA.0000000000001666.

3. Erdman M. O. School nurses on the front lines of medicine: The approach to a student with severe traumatic bleeding / M. O. Erdman, P. Chardavoyne, R. P. Olympia // *NASN School Nurse*. – 2019. – **34**, No. 5. – P. 280–286. – DOI: 10.1177/1942602X19837525.

4. Halmin M. Epidemiology of massive transfusion: a binational study from Sweden and Denmark / M. Halmin, F. Chiesa, S. K. Vasani [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2016. – **44**. – P. 468–477. – DOI: 10.1097/CCM.0000000000001410.

5. Cannon J. W. Hemorrhagic shock / J. W. Cannon // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – **378**, No. 4. – P. 370–379. DOI: 10.1056/NEJMr1705649.

6. Zhang Q. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q. Zhang, M. Raouf, Y. Chen [et al.] // *Nature*. – 2010. – **464**. – P. 104–107. – DOI: 10.1038/nature08780.

7. Development of the emergency preservation and resuscitation for cardiac arrest from trauma clinical trial / S. A. Tisherman, H. B. Alam, P. M. Rhee [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2017. – **83**. – P. 803–809. – DOI: 10.1097/TA.0000000000001585.

8. Ковальов В. В. Вплив скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою, на антиоксидантно-прооксидантний баланс кіркового шару нирки / В. В. Ковальов, Д. В. Попович // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. – 2018. – № 2. – С. 170–175. – DOI: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9349.

9. Ковальов В. В. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу мозкового шару нирки під впливом скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою / В. В. Ковальов // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. – 2018. – № 4. – С. 140–148. – DOI: 10.5281/zenodo.2525700.

10. Ковальов В. В. Динаміка активності супероксиддисмутази кіркового і мозкового шару нирок та рівень низькомолекулярних пептидів за умов скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою / В. В. Ковальов // *Шпитальна хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука*. – 2018. – № 4. – С. 56–61. – DOI: 10.11603/2414-4533.2018.4.9714.

11. Ковальов В. В. Динаміка функціонального стану нирок у ранній період після нанесення скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою / В. В. Ковальов, Д. В. Попович // *Вісн. наук. дослідж.* – 2018. – № 4. – С. 184–189. – DOI: 10.11603/2415-8798.2018.4.9804.

12. Optimal sequence of surgical procedures for hemodynamically unstable patients with pelvic fracture: A network meta-analysis / J. Tang, Z. Shi, J. Hu [et al.]. // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2019. – **37**, No. 4. – P. 571–578. – DOI: 10.1016/j.ajem.2018.06.027.

13. Патолофізіологія травми (обзор експериментального колективного дослідження проблеми за 40 лет) [Електронний ресурс] / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк [и др.] // *Вісн. морфології*. – 2015. – **21**, № 1. – С. 242–251. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismorf_2015_21_1_62.

14. Прохоренко О. О. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції арматіном / О. О. Прохоренко, Г. Ю. Цимбалюк // *Мед. та клініч. хімія*. – 2021. – **23**, № 4 (90). – С. 15–21. – DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12728.

15. The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate / A. V. Polozova, G. A. Boyarinov, V. O. Nikolsky [et al.] // *BMC Neuroscience*. – 2021. – **22**, No. 1. – P. 57. – DOI: 10.1186/s12868-021-00657-w.

16. Особливості ензимної ланки антиоксидантного захисту нирок щурів різного віку за умов експериментальної краніоскелетної травми / А. І. Гоженко, Ю. І. Сушко, А. А. Гудима, О. А. Зачепа // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. – 2023. – № 1–2. – С. 279–290. DOI: 10.5281/zenodo.7618011.

17. Власенко Н. О. Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритрону при гострій крововтраті / Н. О. Власенко,

О. М. Важнича // *Фармац. часоп.* – 2013. – № 1. – С. 181–185. – DOI: 10.11603/2312-0967.2013.1.2339.

18. Роговий Ю. Є. Патолофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічний стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий. – Чернівці : Місто, 2012. – 200 с.

19. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

20. Mykhaylyuk I. A. Dynamics of antioxidant protection indices in answer to skeletal, cranial-cerebral trauma and combined traumas in the period of early signs of traumatic disease / I. A. Mykhaylyuk, A. A. Gudyma // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – **5**, No. 4. – P. 29–40. DOI: 10.5281/zenodo.16591

21. Козак Д. В. Вплив експериментальної скелетної травми на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в тканині серця / Д. В. Козак // *Клініч. та експерим. патологія*. – 2015. – **14**, № 3. – С. 73–76. – DOI: 10.24061/1727-4338.XIV.3.53.2015.17.

22. Заморський І. І. Морфологічні зміни нирок за умов їх гострого пошкодження на тлі введення церулоплазміну [Електронний ресурс] / І. І. Заморський, Т. М. Унгурян // *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісн. Укр. мед. стомат. акад.* – 2017. – **17**, вип. 4, ч. 2. – С. 40–43. – Режим доступу : <https://www.pdmu.edu.ua/magazines/prob-med/numbers/4-60-ch2-2017>.

23. Гудима А. А. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокіновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті / А. А. Гудима, Т. В. Кащак, К. В. Шепітько // *Світ медицини та біології*. – 2019. – № 1. – С. 42–47. – DOI: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-42.

REFERENCES

1. Owattanapanich, N., Chittawatanarat, K., Benyakorn, T., & Sirikun, J. (2018). Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 26 (1), 107. <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0572-4>.

2. Serbo, M.H., Holcomb, J.B., Taub, E., Gates, K., Love, J.D., Wade, C.E., & Cotton, B.A. (2017). The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 83 (6), 1165–1172. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001666>.

3. Erdman, M.O., Chardavoigne, P., & Olympia, R.P. (2019). School Nurses on the Front Lines of Medicine: The Approach to a Student With Severe Traumatic Bleeding. *NASN school nurse (Print)*, 34 (5), 280–286. <https://doi.org/10.1177/1942602X19837525>.

4. Halmin, M., Chiesa, F., Vasan, S. K., Wikman, A., Norda, R., Rostgaard, K., Vesterager Pedersen, O.B., Erikstrup, C., Nielsen, K. R., Titlestad, K., Ullum, H., Hjalgrim, H., & Edgren, G. (2016). Epidemiology of massive transfusion: A binational study from Sweden and Denmark. *Critical Care Medicine*, 44 (3), 468–477. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001410>.

5. Cannon, J.W. (2018). Hemorrhagic Shock. *The New England journal of medicine*, 378(4), 370–379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>.

6. Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K., & Hauser, C.J. (2010). Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, 464 (7285), 104–107. <https://doi.org/10.1038/nature08780>.

7. Tisherman, S.A., Alam, H.B., Rhee, P.M., Scaea, T.M., Drabek, T., Forsythe, R.M., & Kochanek P.M. (2017). Development of the emergency preservation and resuscitation for cardiac arrest from trauma clinical trial. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 83 (5), 803–809. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001585>.

8. Kovalev, V.V., & Popovych, D.V. (2018). The influence of cellular injury of different severity, complicated by blood loss, on antioxidant-prooxidant balance of the cortical layer of a kidney. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (3), 170–175. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9349>. [in Ukrainian].

9. Kovalev, V.V. (2018) Features of antioxidant-prooxidant balance of the medullary area under the influence of skeletal trauma of different severity complicated by blood loss. *Actual Problems of Transport Medicine: Environment, Occupational Health, Pathology*, (4), 140–148 [in Ukrainian].

10. Kovalev, V. V. (2019). Dynamics of activity of superoxide dismutases of the cortical and brain layer of the kidneys and the level of low molecular peptides in the conditions of skeletal injury of different severe complicated by blood loss. *Hospital Surgery. Journal Named by L. Ya. Kovalchuk*, (4), 56-61. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.4.9714>. [in Ukrainian].
11. Kovalev, V.V., & Popovych, D.V. (2019). Dynamics of functional condition of kidneys in the early period after skeletal injury of different severe complicated by blood loss. *Bulletin of Scientific Research*, (4), 184-189. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9804>. [in Ukrainian].
12. Tang, J., Shi, Z., Hu, J., Wu, H., Yang, C., Le, G., & Zhao, J. (2019). Optimal sequence of surgical procedures for hemodynamically unstable patients with pelvic fracture: A network meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37 (4), 571-578. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.06.027>.
13. Jelski, V.N., Zyablitshev, S.V., Kruck, Y., Krivobok, G.K., Zolotuhin, S.E., Kolesnikova, S.V., Pishulina, S.V., Antonov, Y., Sidun, M., Zavedeya, T.L., & Strelchenko, I.I. (2015). Pathophysiology of trauma (review of experimental collective research on the problem over 40 years). *Herald of Morphology*, 21(1), 242-251 [in Russian].
14. Prokhorenko, O.O., & Tsymbaliuk, H.Y. (2022). Dynamics of the activity of lipid peroxidation processes in late period of craniocerebral injury in case of chronic hepatitis and the effectiveness of correction with armadine. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 15-21. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12728>. [in Ukrainian]
15. Polozova Anastasia, V., Boyarinov Gennadii, A., Nikolsky Viktor, O., Zolotova Marina, V., & Deryugina Anna, V. (2021). The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate. *BMC Neuroscience*, 22 (1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00657-w>
16. Gozhenko, A.I., Sushko, Yu. I., Hudyma, A.A., & Zachepa, O.A. (2023). Peculiarities of enzymatic pathway of antioxidant protection in kidneys of rats of different age in case of experimental craniocerebral injury. *Actual Problems of Transport Medicine: Environment, Occupational Health, Pathology*, (1-2), 279-290. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7618011>. [in Ukrainian].
17. Vlasenko, N.O. & Vazhnycha, O.M (2014). The influence of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate on regenerative reaction of erythron at an acute blood loss. *Pharmaceutical Review*, (1), 181-185. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.1.2339>. [in Ukrainian].
18. Rohovyi, Yu.Ie. (2012). *Pathophysiology of the hepatorenal syndrome at the polyuric stage of slemic nephropathy*. Chernivtsi: Misto [in Ukrainian].
19. Stefanov, O.V. (Ed.). (2001). *Preclinical studies of medicines*. Kyiv: Avicenna [in Ukrainian].
20. Mykhaylyuk, I.A. & Gudyma, A.A. (2015) Dynamics of antioxidant protection indices in answer to skeletal, cranial-cerebral trauma and combined traumas in the period of early signs of traumatic disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 5 (4), 29-40. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16591>
21. Kozak, D.V. (2015) Influence of experimental skeletal injuries on lipid peroxidation and antioxidant defense intensity in heart tissue, 14 (3), 73-76 <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIV.3.53.2015.17>. [in Ukrainian].
22. Zamorskyi, I.I. & Unhurian, T.M. (2017) Morphological changes in kidneys under acute renal injury against ceruloplasmin administration. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 17 (4, part 2), 40-43. <https://www.pdmu.edu.ua/magazines/prob-med/numbers/4-60-ch2-2017> [in Ukrainian].
23. Hudyma, A.A., Kashchak, T.V. & Shepitko, K.V. (2019) Antioxidant-prooxidant and cytokine balance in the late period of combined trauma in the experiment. *World of Medicine and Biology*, (1), 42-47. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-42> [in Ukrainian].

Отримано 09.08.2023

Адреса для листування: А. Г. Шульгаї, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: shulgai@tdmu.edu.ua.

T. I. Pysklyvets, A. H. Shulhai

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

FUNCTIONAL AND METABOLIC KIDNEY DISORDERS UNDER CONDITIONS OF SKELETAL TRAUMA COMPLICATED BY ACUTE BLOOD LOSS OF VARIOUS SEVERITY DEGREES AND EFFECTIVENESS OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE IN THE CORRECTION OF IDENTIFIED DISORDERS

Summary

Introduction. Trauma is one of the main causes of massive blood loss. According to the concept of "traumatic disease", trauma-induced violations of important functions and parameters of homeostasis have a prolonged nature and often become the main cause of death of the body due to the development of multiple organ failure syndrome. All this forces us to search for additional means of protecting tissues from hypoxic influence and oxidative stress -

the key pathogenic factors in trauma and acute blood loss. Recently, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate has been widely used among complex anti-oxidant and anti-hypoxant agents. However, its protective effect on the kidneys under conditions of trauma and acute blood loss has not been investigated.

The aim of the study – to find out the effect of 2-ethyl-6-methyl-3- hydroxypyridine succinate on functional and metabolic kidney disorders under conditions of skeletal trauma complicated by acute blood loss.

Research Methods. Experiments were performed on 114 white, sexually mature white male rats of the Wistar line. Skeletal trauma was simulated in anesthetized rats of the first experimental group. Rats of the second experimental group were additionally induced with acute blood loss in the volume of 1 % of body weight, in the third experimental group, in addition to skeletal trauma, acute blood loss was simulated in the volume of 2 % of body weight. In the fourth experimental group, animals with a similar injury were injected daily intraperitoneally with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 100 mg·kg⁻¹ for the correction purpose. Examined rats were only injected with thiopental sodium anesthesia. From the experiments, rats of experimental groups 1, 2, and 3 were taken out after 1, 3, and 7 days of the post-traumatic period, rats of experimental group 4 – after 7 days. Kidney function of all rats was first assessed by the water stress method, then they were taken out of the experiment and the creatinine content was determined in blood serum and urine, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated, and the content of reagents to thiobarbituric acid (TBA-active LP products-active LP products) was determined in the cortical and medullary layers of the kidney.

Results and Discussion. Under the influence of skeletal trauma during the acute period and the period of early manifestations of the traumatic disease, the content of TBA-active LP products in the cortical and medullary layers of the kidney significantly increases and GFR decreases. Even greater violations occur after additional simulation of acute blood loss, which increased with an increase in its volume. According to the content of TBA-active LP products in the cortical layer of the kidney and the value of GFR after 1 day of post-traumatic period, the disturbances compared to the control were almost the same in groups of rats that were simulated only skeletal trauma, and additionally caused acute blood loss in the volume of 1 % of the rat's body weight. The use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the case of skeletal trauma complicated by acute blood loss in a volume of 2 % of body weight has a pronounced sanogenic effect on the body. Under the influence of the medication, after 7 days of the experiment, a significant decrease in the content of TBA-active LP products in the cortical and medullary layers of the kidney was noted. Against this background, the GFR increases significantly. Despite the fact that under the influence of the medication, the studied indicators did not reach the level of the control group, it can be of significant interest for complex intensive therapy of the severe trauma consequences already in the acute period of the traumatic disease.

Conclusion. Complication of skeletal trauma by acute blood loss in the volume of 1 and 2 % of body weight compared to isolated skeletal trauma is accompanied by greater activation of lipid peroxidation processes in the cortical and medullary layers of the kidney and a decrease in GFR. Violation of indicators increase from 1 to 7 days of the post-traumatic period and intensify with an increase in the volume of blood loss. The application of 2-ethyl-6-methyl-3- hydroxypyridine succinate succinate under conditions of skeletal injury complicated by acute blood loss in the volume of 2 % of body weight, after 7 days of the experiment, is accompanied by significantly smaller violations of the content in the cortical and medullary layers of the kidney TBA-active LP products and higher GFR, compared to rats with a similar injury, which were not corrected.

KEY WORDS: skeletal trauma; acute blood loss; oxidative stress; kidney function.