

ДИНАМІКА АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ НИРКИ ПРИ ГОСТРІЙ КРОВОВТРАТІ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ**Ю.А. Денисюк, А.А. Гудима**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м.Тернопіль, Україна

Ключові слова: гостра крововтрата, нирка, оксидативний стрес, антиоксиданти, інфузійна терапія.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 87-92.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.15**E-mail:** denysiuk@tdmu.edu.ua
gudyma@tdmu.edu.ua**Резюме. Мета роботи** – з'ясувати динаміку антиоксидантно-прооксидантного балансу нирки при гострій крововтраті різного ступеня та оцінити ефективність корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом.**Матеріал і методи.** Для експерименту випадковим методом відібрали 126 щурів-самців лінії Вістар з масою 0,16-0,18 кг. Виділили 4 дослідних групи і 1 контрольну. У дослідній групі 1 моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси тіла, у дослідній групі 2 моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла, у дослідній групі 3 моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла і через 1 год у суміжну вену однократно вводили розчин Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму втраченої крові, у дослідній групі 4 після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла в суміжну вену однократно вводили розчин Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у дозі 100 мг/кг⁻¹. Контрольну групу щурів тільки вводили в тіопенталонатрієвий наркоз. Через 1, 3 та 7 діб у нирці визначали каталазну активність, вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти, розраховували їх співвідношення – антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).**Результати.** Встановлено, гостра крововтрата протягом 1-7 діб експерименту супроводжується накопиченням у нирці реагентів до тіобарбітурової кислоти, зниженням каталазної активності та величини АПІ. Порушення залежать від об'єму крововтрати і суттєво більші за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси. Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з монотерапією розчином Рінгера лактату зумовлює істотне зниження в нирці вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти, збільшення каталазної активності та величини АПІ, починаючи з 3-ї доби експерименту. Отриманий результат вказує на перспективність застосування антиоксидантів у комплексній інфузійній терапії гострої крововтрати.**Висновки.** Гостра крововтрата протягом 1-7 діб експерименту супроводжується зміцненням антиоксидантно-прооксидантного балансу в нирці в бік домінування прооксидантних механізмів і залежить від об'єму крововтрати. Застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом, починаючи з 3-ї доби експерименту, викликає суттєве зменшення ступеня порушень антиоксидантно-прооксидантного балансу в нирці порівняно з монотерапією розчином Рінгера лактату.**DYNAMICS OF THE ANTIOXIDANT-PROOXIDANT BALANCE OF THE KIDNEY UNDER CONDITIONS OF ACUTE BLOOD LOSS OF VARIOUS DEGREES AND ITS CORRECTION****Yu.A. Denysiuk, A.A. Hudyma****Key words:** acute blood loss, kidney, oxidative stress, antioxidants, infusion therapy.

Bukovinian Medical Herald.

Resume. The purpose of the study is to find out the dynamics of the antioxidant-prooxidant balance of the kidney during acute blood loss of various degrees and to evaluate the effectiveness of correction with Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate.**Material and methods.** 126 male Wistar line rats weighing 0.16-0.18 kg were randomly selected for the experiment. Four experimental groups and one control

Оригінальні дослідження

2023. V. 27, № 3 (107). P. 87-92.

group were selected. Acute blood loss of 1% of body weight was simulated in experimental group 1, acute blood loss of 2% of body weight was simulated in experimental group 2. In experimental group 3, acute blood loss in the amount of 2% of body weight was simulated, and after 1 hour, Ringer's lactate solution was injected once into the adjacent vein in a ratio of 1:1 in the amount of blood loss volume. In experimental group 4, after simulating acute blood loss in the amount of 2% of body weight, Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 100 mg·kg⁻¹ was injected into an adjacent vein once. A control group of rats was only injected with thiopental sodium anesthesia. After 1, 3, and 7 days, catalase activity, the content of reagents to thiobarbituric acid were determined in the kidney, and their ratio - the antioxidant-prooxidant index (API) was calculated.

Results and discussion. It was established that acute blood loss within 1-7 days of the experiment is accompanied by the accumulation of thiobarbituric acid reagents in the kidney and by a decrease in catalase activity and the value of API. Disturbances depend on the volume of blood loss and are significantly greater under conditions of acute blood loss in the amount of 2% of the mass. The injection for correction with Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate compared to monotherapy with Ringer's lactate solution leads to a significant decrease in the content of reagents to thiobarbituric acid in the kidney, and an increase in catalase activity and the value of API, starting from the 3-rd day of the experiment.

Вступ. Останніми роками різко збільшилася частота тяжких поєднаних і множинних травм із летальністю від 22 до 34 %. Провідною причиною загибелі поранених і постраждалих за цих умов є неконтрольована посттравматична кровотеча та неадекватна рідинна ресусцитація [1].

За умов гострої крововтрати зменшується об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищується тонуc симпатичного відділу автономної нервової системи, настає спазм периферичних судин, що сприяє ішемії клітинних структур, їх переходу на анаеробний гліколіз із накопиченням молочної, пірвіноградної й інших кислот та розвитку метаболічного ацидозу. В умовах постгеморагічної ішемії посилюється утворення активних форм кисню (АФО), які, у свою чергу, ініціюють вільнорадикальне окиснення ліпідних і білкових структур клітинних мембран із розвитком поліорганної дисфункції і недостатності [2]. Тому поповнення дефіциту ОЦК і покращення мікроциркуляції є пріоритетним завданням на ранньому етапі інтенсивної терапії політравми [3].

Чутливим органом, який реагує на зміни ОЦК за умов гострої крововтрати, є нирки. Утворення та виділення сечі, його варіабельність належить до вірогідних індикаторів рівня гіповолемії в організмі [4]. Одним із механізмів, який викликає дистрофічнонекротичні зміни клубочкового і тубулярного апарату нирки, порушує процеси фільтрації та ниркового транспорту за умов гострої крововтрати, є посилення процесів ліпідної пероксидації у тканинах нирки та інших внутрішніх органів і зниження антиоксидантного захисту організму [5]. У зв'язку з цим, ряд авторів на тлі рідинної ресусцитації досліджують вплив антиоксидантів. Серед них представляють інтерес сукцинатовмісні препарати. Після їх застосування відзначають не тільки пригнічення пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), але й підвищення активності глутатіонпероксидази, зниження активності

індуцибельної NO-синтази, а також здатність зв'язувати супероксидний аніон-радикал. Крім цього, такі засоби покращують мітохондріальне дихання, відновлюють процеси в циклі Кребса, підвищуючи інтенсивність окисного фосфорилування та синтезу аденозинтрифосфату [6, 7]. Однак інтенсивність антиоксидантно-прооксидантного балансу в нирці за умов гострої крововтрати різного ступеня не досліджували, немає даних про ефективність за цих умов 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату, що вимагало спеціального дослідження.

Мета роботи - з'ясувати динаміку антиоксидантно-прооксидантного балансу нирки при гострій крововтраті різного ступеня та оцінити ефективність корекції розчином Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом.

Матеріал і методи. Для експерименту випадковим методом відібрано 126 щурів-самців лінії Вістар з масою 0,16-0,18 кг, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Усі експерименти із нанесення травм виконували в умовах тіопенталонатрієвого наркозу (40 мг/кг⁻¹). Виділено 4 дослідних групи і 1 контрольну. Дослідна група 1 – 30 щурів, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 1 % від маси тіла шляхом пересікання стегнової вени [8]. Об'єм втраченої крові визначали гравіметрично. Дослідна група 2 – 30 щурів, яким аналогічно моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла. Дослідна група 3 – 30 щурів, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла і через 1 год у суміжну вену однократно вводили розчин Рінгера лактату (розчин Рінгер-лактатний, Юрія-Фарм, Україна) у співвідношенні 1:1 до об'єму втраченої крові. Дослідна група 4 – 30 щурів, яким після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла в суміжну вену однократно вводили розчин Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Армадин, ТОВ Науково-

виробнича фірма «Мікрохім», Україна) у дозі 100 мг/кг⁻¹ у сумарному співвідношенні 1:1 до об'єму крововтрати. Контрольну групу (6 щурів) тільки вводили в тіопенталонатрієвий наркоз.

Через 1, 3 і 7 діб після моделювання гострої крововтрати щурів, які вижили, наркотизували і виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. Для досліджень брали праву нирку, яку охолоджували, відмивали від крові і гомогенізували в гомогенізаторі Silent Crasher 75000 (Німеччина). У 10 % екстракті гомогенату нирки визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активні продукти ПОЛ) [9] та каталазну активність [10] з використанням спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000 (Granum, Китай). За співвідношенням каталазна активність / ТБК-активні продукти ПОЛ розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс [11].

Усі експерименти виконані з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджені із положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Одержаний цифровий матеріал опрацьовували з використанням програмного пакета STATISTICA 10.0 («StatSoft Inc.», США), серійний номер диска VXXR303F737429FA-8. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ). Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна-Уїтні для рівня значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показали, що вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці (табл. 1) на тлі гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла суттєво зростає: через 1 добу – на 53,7 % ($p=0,003$), через 3 доби – на 86,4 % ($p=0,002$), через 7 діб – у 2,05 рази ($p=0,007$). У динаміці показник поступово підвищувався з 1-ї до 7-ї доби і в кожен наступний термін був статистично вірогідно більшим, ніж у попередній: через 3 доби – на 21,2 % порівняно з результатом 1-ї доби ($p=0,021$), через 7 діб – на 33,6 % порівняно з результатом 1-ї доби експерименту ($p=0,005$) та на 15,3 % порівняно з результатом 3-ї доби ($p=0,38$). Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла супроводжувалося більшими порушеннями вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці. Так, через 1 добу показник зростає на 93,2 % ($p=0,003$), через 3 доби – у 2,30 рази ($p=0,005$), через 7 діб – у 2,81 рази ($p < 0,005$). У динаміці показник теж поступово зростає з 1-ї до 7-ї доби експерименту. Через 3 доби показник перевищував результат 1-ї доби – на 19,0 % ($p < 0,025$), через 7 діб був більшим порівняно з результатом 1-ї доби – на 45,8 % ($p < 0,005$) та порівняно з результатом 3-ї доби – на 22,5 % ($p < 0,015$). Порівняння дослідних груп показало, що у всі терміни посттравматичного періоду на тлі моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці був статистично вірогідно більшим, ніж після моделювання гострої

крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла: відповідно на 25,7 % ($p=0,001$), 23,3 % ($p=0,001$) та 37,1 % ($p=0,008$).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату у щурів, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла (рис. 1), через 1 добу посттравматичного періоду не викликало істотних змін вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці порівняно зі щурами з аналогічною крововтратою без корекції ($p > 0,095$). Проте через 3 і 7 діб показник порівняно зі щурами без корекції статистично вірогідно зменшувався: відповідно на 14,8 % ($p=0,035$) та 14,0 % ($p=0,038$). Водночас, застосування розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом у всі терміни спостереження викликало статистично значуще зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці: відповідно на 14,9 % ($p=0,035$), 36,1 % ($p=0,008$) та 24,6 % ($p=0,015$). Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що комбінація розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно з уведенням лише розчину Рінгера лактату супроводжувалося істотним зменшенням величини досліджуваного показника через 3 і 7 діб посттравматичного періоду: відповідно на 25,0 % ($p=0,008$) та 12,3 % ($p=0,015$).

У свою чергу, каталазна активність нирки після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла порівняно з контролем з 1-ї до 7-ї доби поступово знижувалася: через 1 добу – на 11,7 % ($p=0,021$), через 3 доби – на 16,2 % ($p=0,008$), через 7 діб – на 21,2 % ($p=0,005$). У динаміці показник через 7 діб виявився статистично вірогідно меншим, ніж через 1 добу – на 10,8 % ($p=0,002$) та на 6,1 % порівняно з результатом 3-ї доби ($p=0,002$). Після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла через 1 добу експерименту показник практично не відрізнявся від контролю ($p=0,721$), проте через 3 і 7 діб ставав істотно меншим: відповідно на 29,9 % ($p=0,005$) та 44,2 % ($p=0,005$). Порівняння дослідних груп з різним об'ємом крововтрати показало, що через 1 добу посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами 1 і 2 за каталазною активністю нирки були статистично не вірогідними ($p=0,064$). Проте через 3 і 7 діб у дослідній групі 2 показник ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 16,4 % ($p=0,039$) та 24,8 % ($p=0,005$).

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату щурам, яким моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла, через 1 добу експерименту порівняно зі щурами без корекції не викликало істотних змін величини каталазної активності нирки ($p=0,625$). Проте через 3 і 7 діб показник ставав істотно більшим: відповідно на 15,0 % ($p=0,021$) та 18,4 % ($p < 0,008$). Уведення розчину Рінгера в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом через 1 добу експерименту порівняно з тваринами без корекції теж не супроводжувалося статистично значущими відхиленнями каталазної активності нирки ($p=0,321$). Проте через 3 доби у групі з корекцією показник зростає на 24,3 % ($p=0,005$), через 7 діб – на 47,7 % ($p=0,002$).

Оригінальні дослідження

Порівняння дослідних груп, яким застосовували різні методи інфузійної терапії показало, що за умов комбінації розчину Рінгера лактату з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом каталазна активність нирки через 1 і 3 доби експерименту істотно не відрізнялася (відповідно $p=0,325$ та $p=0,081$), проте через 7 діб ставала статистично вірогідно більшою, ніж у групі, якій вводили лише розчин Рінгера лактату – на 24,8 % ($p=0,015$).

Дослідження антиоксидантно-прооксидантного балансу в нирці за умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла, який оцінювали за величиною АПІ, показало, що у всі терміни посттравматичного періоду показник порівняно з контролем ставав статистично вірогідно меншим: відповідно на 38,3 % ($p=0,003$), 51,5 % ($p=0,005$) та 58,8 % ($p=0,005$). У динаміці показник знижувався з 1-ї до 7-ї доби експерименту і в кожен наступний термін ставав істотно меншим, ніж у попередній: через 3 доби на 21,4 % порівняно з результатом 1-ї доби ($p=0,001$), через 7 діб порівняно з результатом 1-ї і 3-ї доби відповідно на 31,2 % ($p=0,002$) та 15,0 % ($p=0,002$). Моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла через 1 добу експерименту порівняно з контролем викликало зниження величини АПІ нирки на 45,8 % ($p=0,003$). Через 3 і 7 діб величина досліджуваного показника у щурів з гострою крововтратою ставала ще меншою: відповідно на 68,5 % ($p=0,003$) та 71,1 % ($p=0,005$).

Застосування з корегувальною метою розчину Рінгера лактату у щурів з гострою крововтратою в об'ємі 2 % від маси тіла порівняно з аналогічною групою щурів без корекції, починаючи з 3-ї доби експерименту, викликало статистично вірогідне підвищення величини АПІ нирки: через 3 доби – на 40,2 % ($p=0,005$), через 7 діб – на 36,6 % ($p=0,008$). Уведення розчину Рінгера в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом порівняно зі щурами без корекції супроводжувалося статистично значущим зростанням величини АПІ у всі терміни спостереження: через 1 добу – на 22,4 % ($p=0,015$), через 3 доби – у 2,02 рази ($p<0,003$), через 7 діб – на 94,3 % ($p<0,005$). Порівняння дослідних груп, в яких застосовували різні методи інфузійної терапії, показало, що через 3 і 7 діб спостереження застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом зумовило статистично вірогідно більше зростання величини АПІ нирки, порівняно з монотерапією кристалоїдом: відповідно на 44,5 % ($p=0,005$) та 42,2 % ($p=0,005$).

Отримані результати свідчать про те, що гостра крововтрата протягом 1-7 діб експерименту супроводжується активізацією процесів ПОЛ у нирці. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ поступово наростає з 1-ї до 7-ї доби і залежить від об'єму крововтрати. У всі терміни спостереження після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ є більшим, ніж після крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла. Наведені факти переконливо доводять, що за умов гіперперфузії у паренхімі нирки виникають передумови для утворення АФО, які, у свою чергу, викликають переокиснення

ліпідів клітинних мембран з їх деградацією і втратою функцій. Для нирки це особливо небезпечно, оскільки утворення кінцевої сечі взаємопов'язано з процесами фільтрації та реабсорбції (ниркового транспорту). Останній є енергозалежним процесом і залежить від функціонального стану мембран епітелію проксимальних і дистальних каналців нефрону [12].

За умов гострої крововтрати зменшується каталазна активність нирки. Найбільші порушення настають через 7 діб експерименту, що відповідає результатам інших авторів, які досліджували порушення показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту у внутрішніх органах за умов гострої крововтрати в об'ємі 1 % від маси тіла [5]. Привертає увагу той факт, що через 1 добу крововтрата в більшому об'ємі не викликала істотного зменшення каталазної активності нирки, у той час як крововтрата в меншому об'ємі супроводжувалася статистично значущим зниженням величини досліджуваного показника. Можна припустити, що в гострий період крововтрата більшого об'єму зумовлює й більшу мобілізацію резервних можливостей організму, зокрема – антиоксидантного захисту, спрямовану на виживання організму. Однак за цих умов і швидше настає виснаження. При більшій крововтраті, починаючи з 3-ї доби експерименту, каталазна активність нирки різко зменшилася.

Більшу діагностичну цінність носить величина АПІ, яка є однією з характеристик антиоксидантно-прооксидантного балансу. Дослідження показали, що після гострої крововтрати антиоксидантно-прооксидантний баланс зміщується в бік домінування прооксидантних механізмів, який найбільше виражений після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла, починаючи з 3-ї доби експерименту.

Отримані результати націлили на доцільність у комплексі інфузійної терапії застосовувати препарат з антиоксидантною дією. Отримані результати переконливо довели, що ступінь порушень вмісту в нирці ТБК-активних продуктів ПОЛ, каталазної активності та величини АПІ за умов застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом були істотно меншими, ніж після монотерапії розчином Рінгера лактату, починаючи з 3-ї доби експерименту. Отриманий результат, очевидно, пов'язаний із фармакологічними властивостями препарату, а саме з його антиоксидантною дією, і вказує на його перспективність у комплексній інфузійній терапії гострої крововтрати.

Висновки. 1. Гостра крововтрата протягом 1-7 діб експерименту супроводжується зміщенням антиоксидантно-прооксидантного балансу в нирці в бік домінування прооксидантних механізмів і залежить від об'єму крововтрати. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці поступово наростає, каталазної активності нирки – знижується з максимумом порушень після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла через 7 діб експерименту.

2. Застосування розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму втраченої крові в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом у дозі 100

мг/кг⁻¹, починаючи з 3-ї доби експерименту, викликає суттєве зменшення ступеня порушень вмісту в нирці ТБК-активних продуктів ПОЛ, каталазної активності та величини АПІ порівняно з монотерапією розчином Рінгера лактату.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу гострої крововтрати на діурез, фільтраційну здатність нирок, проксимальний і дистальний транспорт та оцінка ефективності корекції виявлених порушень розчином Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 до об'єму втраченої крові в комбінації з 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом.

Список літератури

1. Клигуненко ОМ, Кріштафор ДА, Йовенко ІО. Вплив якісних та кількісних змін поповнення крововтрати на прояви синдрому поліорганної недостатності при політравмі. Медицина неотложных состояний. 2017;5:91-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109366>.
2. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *New Engl J Med*. 2018;378(4):370-79. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>.
3. Кріштафор ДА, Клигуненко ОМ. Порівняльна характеристика ліберального та рестриктивного типу поповнення крововтрати при політравмі. Медичні перспективи. 2018;23(2):60-6. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133939>.
4. Brotfain E, Klein Y, Toledano R, Koyfman L, Frank D, Shamir MY, et al. Urine flow rate monitoring in hypovolemic multiple trauma patients. *World J Emerg Surg*. 2017;12:41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0152-3>.
5. Чернадчук СС, Рустамова АО, Петров СА, Будняк ОК. Стан процесів вільнорадикального перекисного окиснення у щурів з гострою крововтратою. *ScienceRise*. 2015;4(1):16-20. doi: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.41500>.
6. Власенко НО, Важнича ОМ. Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритроцитів при гострій крововтраті. *Фармацевтичний часопис*. 2013;1:181-85. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.1.2339>.
7. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: a novel strategy for traumatic brain injury. *Molecular neurobiology*. 2018;55(2):1773-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0456-z>.
8. Horban II, Hudyma AA, Maksymiv RV, Antonyshyn IV. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study). *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(7):1330-33. doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202007104>.
9. Стефанов ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ; 2001. 528 с.
10. Горбань ІІ. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;2:93-100. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11320>.
11. Роговий ЮС. Патолофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії.

Чернівці; 2012. 200 с.

References

1. Klyhunenکو OM, Krishtafor DA, Yovenko IO. Vplyv yakisnykh ta kil'kisnykh zmin popovnennia krovovtraty na proiavy syndromu poliorgannoi nedostatnosti pry politravmi [The effect of qualitative and quantitative changes in replenishment of blood loss on the manifestations of multiple organ failure syndrome in polytrauma]. *Medicina неотложных состояний*. 2017;5:91-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109366>. (in Ukrainian).
2. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378(4):370-79. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>.
3. Krishtafor DA, Klyhunenکو OM. Porivnial'na kharakterystyka liberal'noho ta restryktyvnoho typu popovnennia krovovtraty pry politravmi [Comparative characteristics of liberal and restrictive type of replenishment of blood loss in polytrauma]. *Medychni perspektyvy*. 2018;23(2):60-6. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133939>. (in Ukrainian).
4. Brotfain E, Klein Y, Toledano R, Koyfman L, Frank D, Shamir MY, et al. Urine flow rate monitoring in hypovolemic multiple trauma patients. *World J Emerg Surg*. 2017;12:41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0152-3>.
5. Chernadchuk SS, Rustamova AO, Petrov SA, Budniak OK. Stan protsesiv vil'noradykal'noho perekysnoho okysnennia u schuriv z hostroiu krovovtratoi [The state of free radical peroxidation processes in rats with acute blood loss]. *ScienceRise*. 2015;4(1):16-20. doi: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.41500>. (in Ukrainian).
6. Vlasenko NO, Vazhnycha OM. Vplyv 2-etyl-6-metyl-3-oksyprydynu suksynatu na reheneratornu reaktsiiu erytronu pry hostrii krovovtrati [Effect of 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate on regenerative reaction of erythron in acute blood loss]. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2013;1:181-85. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.1.2339>. (in Ukrainian).
7. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: a novel strategy for traumatic brain injury. *Molecular neurobiology*. 2018;55(2):1773-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0456-z>.
8. Horban II, Hudyma AA, Maksymiv RV, Antonyshyn IV. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study). *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(7):1330-33. doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202007104>.
9. Stefanov OV, editor. Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations]. Kyiv; 2001. 528 p. (in Ukrainian).
10. Horban' II. Vplyv hostroi krovovtraty, uskladnenoї ishemiїeu-reperfuziїeu kintsivky, na antyoksydantno-prooksydantnyi balans pečinky ta yoho korektsiia karbatsetamom [The effect of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion on the antioxidant-prooxidant balance of the liver and its correction with carbacetam]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny*. 2020;2:93-100. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11320>. (in Ukrainian).
11. Rohovyi YuIe. Patofiziologhiia hepatorenal'noho syndromu na poliurychnii stadii sulemovoi nefropatii [Pathophysiology of the hepatorenal syndrome at the polyuric stage of sulemic nephropathy]. Chernivtsi; 2012. 200 p. (in Ukrainian).

Оригінальні дослідження

Відомості про авторів

Денисюк Ю. А. – асистент кафедри екстреної та симуляційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

Гудима А. А. – д-р мед. наук, завідувач кафедри екстреної та симуляційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

Information about the authors

Denysiuk Yu. A. – assistant of the Department of Emergency and Simulation Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Hudyma A.A. – Doctor of Medicine, Head of the Department of Emergency and Simulation Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Надійшла до редакції 15.09.23
Рецензент – проф. С.С. Ткачук
© Ю.А. Денисюк, А.А. Гудима, 2023