**Сопель Ольга Миколаївна. Роль порушень вільнорадикальних процесів та ендогенної інтоксикації в патогенезі ураження нирок отрутою блідої поганки та їх корекція: дис... канд. мед. наук: 14.03.04 / Тернопільська держ. медична академія ім. І.Я.Горбачевського. - Т., 2004**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Сопель О.М. Роль порушень вільнорадикальних процесів та ендогенної інтоксикації у патогенезі ураження нирок отрутою блідої поганки та їх корекція. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2004.  Дисертацію присвячено вивченню в нирках і крові процесів вільнорадикального окиснення, антиоксидантної системи, системи оксиду азоту, маркерів ендогенної інтоксикації при дії на організм токсинів блідої поганки, а також корекції виявлених змін з допомогою антиоксиданта тіотриазоліну та металокомплексу гістидинату міді.  В роботі проведено експериментальне та теоретичне обґрунтування впливу отрути блідої поганки на порушення екскреторної, іонорегулюючої та кислотовидільної функцій нирок. Вперше встановлено патогенетичний зв’язок між рівнем продуктів пероксидації ліпідів, окисненомодифікованих білків, активністю ферментів антиоксидантної системи, показниками ендогенної інтоксикації і розвитком дистрофічно-некротичного ураження глометулярно- тубулярного апарату нирок при дії отрути блідої поганки. Встановлено, що аманіта-фаллоїдини пригнічують утворення оксиду азоту в нирках, сприяючи розвитку в них ішемії.  Виявлено ефективне використання гістидинату міді і тіотриазоліну при експериментальному ураженні нирок аманіта-фаллоїдиновою отрутою. Показано, що дані препарати здатні стабілізувати вільнорадикальні процеси, покращувати функціональний стан системи антиоксидантного захисту, знижувати ступінь ендогенної інтоксикації та захищати гломерулярні і тубулярні структурні елементи нирки від ураження, що призводить до нормалізації фільтраційних, іонорегулюючих і кислотовидільних процесів. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, яка полягає у з’ясуванні ролі вільнорадикальних процесів і факторів ендогенної інтоксикації в розвитку токсичного ураження нирок отрутою блідої поганки. Отримані експериментальні дані свідчать про доцільність використання при аманіта-фаллоїдиновій інтоксикації антиоксидантних та мембраностабілізуючих засобів здатних підвищувати стійкість клубочково-тубулярного апарату до дії отрути.  У результаті вирішення наукового завдання зроблено наступні наукові та прикладні висновки:   1. Отрута блідої поганки дестабілізує процеси вільнорадикального окиснення в організмі тварин, внаслідок чого в нирках підвищується вміст продуктів пероксидації ліпідів (дієнових кон’югатів – у 4 рази (Р<0,001), і малонового діальдегіду – у 2,8 рази, Р<0,001) та ступінь окисненомодифікованих білків (в 1,4 рази, Р<0,01). Максимальна активність процесів спостерігається на 24 годину токсичного впливу отрути. 2. Активація процесів вільнорадикального окиснення при аманіта-фаллоїдиновій інтоксикації розвивається внаслідок пригнічення в нирках ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (15,5 % від норми), каталази (43,2 % від норми), глутатіонпероксидази (39,9 % від норми), зниження вмісту SH-груп (на 60 %). 3. В міру розвитку аманіта-фаллоїдинової інтоксикації в організмі тварин значно зростають показники ендогенної інтоксикації, що проявляється підвищенням вмісту в крові та нирках молекул середньої маси, (СМ1 – у 2,8 рази, СМ2 – у 3,8 рази) які відображають вміси ланцюгових та ароматичних амінокислот у середньо молекулярних пептидах та продуктах їх розпаду, підвищенням еритроцитарного індекса інтоксикації, як показника сумарного токсичного впливу на мембрани. 4. Токсини блідої поганки пригнічують утворення в нирках (на 83,9 %, Р<0,001) вмісту метаболіту оксиду азоту – нітрит аніону (NO2-), що сприяє розвитку ішемії і зниженню фільтраційної здатності. Поряд з цим відбувається підвищення в крові (у 4,9 рази, Р<0,001) вмісту NO2- , що може сприяти зниженню судинного тонусу і погіршенню мікроциркуляції. 5. Ушкодження отрутою блідої поганки нирок на рівні клубочків, проксимальних і дистальних канальців та активація тубуло-гломерулярного зворотнього зв’язку призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації і підвищення концентрації в плазмі крові креатиніну. Найбільш виражений нефротоксичний ефект аманіта-фаллоїдинового токсину з порушенням екскреторної, іонорегулюючої та кислотовидільної функцій нирок розвивається на 24 годину інтоксикації. 6. Аманіта-фаллоїдини блідої поганки викликають дистрофічно-некротичне ураження гломерулярно-тубулярного апарату нирок щурів, яке виявляється на 6 годину і максимально проявляється на 24-72 години інтоксикації. Отрута дестабілізує клітинні та внутрішньоклітинні мембрани клубочково-канальцевого апарату нирок. 7. Антиоксиданти тіотриазолін і гістидинат міді сприяють значній нормалізації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, вмісту нітрит-аніону (NO-2) в нирках та крові, знижують вираженість ендогенної інтоксикації. 8. Під впливом тіотриазоліну та металокомплексу гістидинату міді покращуються і наближуються до контрольних величин показники фільтраційної, екскреторної, іонорегулюючої і кислотовидільної функції нирок. Тварини краще переносять критичний 24 год період інтоксикації. В результаті підвищується діурез, зростає швидкість клубочкової фільтрації, концентраційна здатність сечі, знижується екскреція іонів натрію, білка і підвищується проксимальна їх реабсорбція, покращується канальцевий транспорт натрію, екскреція титрованих кислот, аміаку. 9. Застосування при ураженні тварин отрутою блідої поганки тіотриазоліну, гістидинату міді сприяє збереженню всіх структурних компонентів фільтраційного бар’єру канальцевого апарату нефронів у щурів. Більш виражений лікувальний ефект проявляє гістидинат міді, який помітно покращує структурну організацію компонентів нефрогематичного бар’єру (ендотелію- та подоцитів, базальної мембрани), а також епітеліоцитів тубулярного апарату (особливо виразно – проксимальних канальців). У всіх зазначених елементах нефронів краще зберігаються клітинні та внутрішньоклітинні мембрани.   **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**  1. Враховуючи виражену антиоксидантну активність металокомплексу гістидинату міді, вважати доцільним його подальше вивчення з метою визначення можливості корекції біохімічних порушень при активації вільнорадикальних та мембранодеструктивних процесів.  2. Дослідження показників вмісту окисненомодифікованих білків та метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніону можна вважати додатковим діагностичним критерієм для оцінки тяжкості перебігу токсичного ураження нирок аманіта-фаллоїдинами.  3. Використовувати результати проведених досліджень в навчальному процесі при викладанні патологічної фізіології, фармакології, патологічної анатомії і гістології, токсикології. | |