

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СТЕПАН ВАСИЛЬ ТАНАСІЙОВИЧ

УДК 616.61:616.34:616.35:612.3:577.15

**АЛІМЕНТАРНО-ДИСБІОТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ
І ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК**

14.03.04 – патологічна фізіологія

22 – Охорона здоров'я

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Чернівці – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Федорук Олександр Степанович,
Буковинський державний медичний університет, завідувач
кафедри урології та нейрохірургії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Доцюк Лідія Георгіївна, Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, завідувач кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги;

доктор медичних наук, професор Зяблицев Сергій Володимирович, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, професор кафедри патофізіології;

доктор медичних наук, професор Мисула Ігор Романович, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медичної реабілітації.

Захист відбудеться «_____» _____ 2021 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України (58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2)

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Буковинського державного медичного університету МОЗ України (58002, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2)

Автореферат розісланий «___» _____ 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

С.В. Сокольник

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нирки виконують надзвичайно важливі фізіологічні функції в організмі людини і тварин, пов'язані з екскрецією кінцевих продуктів метаболізму (сечовина, сечова кислота, креатинін), екзогенних й ендогенних токсинів, лікарських засобів і продуктів їх деградації (Смирнов А.В. и др., 2006; Бідний В.В., 2013; Sanyaolu A. et al., 2018), а також з регуляцією водно-сольового обміну і гомеостазу (Гоженко А.І., Федорук О.С., 2017). Виконання гомеостатичних ниркових функцій, до яких відносяться екскреторна, осмо-, волюмо-, іонорегульовальна і забезпечення кислотно-лужного балансу, та не пов'язаних з сечоутворенням – регуляція артеріального тиску, кількості еритроцитів, зсідання крові та метаболізму, базуються на морфо-функціональних особливостях нирок. Основними з них є надзвичайно високий рівень кровообігу та енергетичного метаболізму.

Як наслідок, нирки дуже чутливі до дії різних патогенів як біологічного, так і небіологічного походження, що може викликати морфофункціональні порушення та зміну фізіологічних функцій цього органа (Смирнов А.В. и др., 2005; Вельков В.В., 2016; Подзолков В.И., Брагина А.Е., 2018).

Отже, різні етіологічні чинники викликають розвиток різноманітної патології нирок, яка має специфічні і загальні прояви, що свідчить про типовий характер розвитку захворювань нирок, визнання яких в останні роки привело до появи нових уявлень щодо гострого ушкодження та хронічної хвороби нирок.

Водночас, надзвичайно важливо, що хоча хронічна хвороба нирок (ХХН) переважно є наслідком хронізації ознак гострого ураження нирок, але й різні соматичні захворювання (серцево-судинні (Літовкіна О.Б., Далілів С.В., 2017), цукровий діабет, патологія печінки і жовчовивідних шляхів (Куліцька М.І. та ін., 2015), травного тракту (Луппова И. и др., 2009), стоматологічні (Майбородин И.В. и др., 2014), нейро-ендокринні (Луців І.І., Дацко Т.В., 2017) і метаболічні (Веснина Ж.В., 2018) порушення обміну речовин) також можуть викликати порушення стану нирок з розвитком хронічної хвороби. Саме тому одним з найважливіших питань патофізіології нирок є пошук загальних механізмів не лише виникнення, а й хронізації хвороб нирок (Смирнов А.В. и др., 2005).

Треба зазначити, що основним чинником у патогенезі хронічної хвороби нирок є неінфекційні механізми, серед яких важливе значення має гіперфільтрація. У багатьох випадках її наявність не доведена, а тому прогресування хронічної хвороби нирок відбувається за ще не визначеними механізмами, що передусім відноситься до захворювань, які первинно не пов'язані з порушенням кровообігу нирок. Саме тому пошук загальних механізмів хронізації хвороби нирок, зокрема при метаболічних порушеннях – метаболічному синдромі, є однією з найактуальніших проблем нефрології. Водночас, важливим є вивчення впливу раціонів харчування, зокрема з різним умістом натрію (Філіпцев Н.Д., Гоженко А.І., 2017).

Останнім часом доведено важливе значення ендогенної мікробіоти в розвитку більшості неінфекційних захворювань та їх ускладнень, в основі яких лежить дисбіотичний синдром, проявами якого є ендотоксинемія, бактеріємія і бактеріурія, системне запалення та поліорганна недостатність (Левицкий А.П., 2019). Слід

зазначити, що одними з важливих захворювань нирок, що часто трапляються, є пієлонефрити, індуковані мікроорганізмами. Але, навіть у таких випадках невідомо яким чином відбувається контамінація нирок бактеріями. При цьому встановлено, що розвиток дисбіотичного синдрому, притаманний багатьом хворобам, викликає різноманітні порушення в організмі.

Встановлена також важлива роль у розвитку дисбіотичного синдрому неадекватного харчування, зокрема неадекватного жирового харчування (НАЖХ), надмірного споживання жирів, високого вмісту в жирах пальмітинової кислоти, споживання термопероксидних жирів, дефіциту есенціальних жирних кислот (Levitsky A.P. et al., 2020). Неадекватне жирове харчування значною мірою викликає розвиток серцево-судинних захворювань, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, нейро-психічних порушень, тобто тих хвороб, за умови яких виникає хронічна хвороба нирок (Куліцька М.І. та ін., 2015).

Можна вважати цілком вірогідним негативний вплив дисбіотичного синдрому і факторів його розвитку (дисбактеріозу, імунодефіциту, неадекватного жирового харчування, дефіциту пребіотиків на функціональний стан нирок і на розвиток хронічного захворювання нирок (Левицкий А.П., 2016; Levitsky A.P. et al., 2020).

Для профілактики і лікування неінфекційних захворювань, у патогенезі яких лежить дисбіотичний синдром, запропоновано використовувати антидисбіотичні засоби поліфункціонального призначення з умістом пребіотиків, антиоксидантів, лізоциму, імуностимуляторів, мембранопротекторів (Левицкий А.П., 2016; Левицкий А.П. и др., 2018).

Однак, у літературі майже відсутні відомості щодо можливої патологічної ролі дисбіозу у хронізації патології нирок і формуванні хронічної хвороби нирок. Відсутність розуміння механізмів впливу дисбіозу на патогенез хронічної хвороби нирок так само обмежує можливості розробки лікувально-профілактичних технологій, які базуються на використанні принципів аліментарної корекції, що передусім важливо у наш час, який характеризується як модифікацією природних продуктів харчування, так і зростаючими можливостями новостворених харчових домішок і цілісних продуктів харчування (Левицкий А.П. и др., 2018).

Усе вищевикладене зумовило необхідність проведення даної роботи з метою дослідження впливу дисбіотичних і аліментарних факторів на стан нирок за умови відтворення експериментальної патології й обґрунтування доцільності використання поліфункціональних антидисбіотичних засобів для їх профілактики та лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом ряду науково-дослідних робіт, які виконувалися у Буковинському державному медичному університеті «Дисбіотичні аспекти патогенезу, профілактики і лікування пієлонефриту» (№ державної реєстрації 0117U002352), Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» – «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822) та Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» – «Вивчити дисбіотичні аспекти патогенезу та антидисбіотична профілактика неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні» (Шифр

НАМН 100.17, № державної реєстрації 0117U007012) і «Оптимізація жирового харчування з урахуванням співвідношення ω -6 і ω -3 поліненасичених жирних кислот» (Шифр НАМН 102.18, № державної реєстрації 0118U000112). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (протокол № 2 від 27 березня 2015 року).

Мета роботи. Дослідити роль дисбіотичного синдрому і неадекватного харчування в патогенезі нефропатій та розробити принципи антидисбіотичної й аліментарної профілактики хронічних захворювань нирок.

Завдання роботи:

1. Дослідити вплив різних патогенних чинників, що викликають дисбіоз на функціональний стан нирок.
2. Визначити вплив дисбіотичного синдрому на біохімічні показники функціонального стану нирок щурів.
3. Дослідити зміни біохімічних показників функціонального стану нирок щурів за умови споживання харчових жирів з різним жирнокислотним складом.
4. Визначити вплив термопероксидних жирів на функціональний стан нирок щурів.
5. Вивчити особливості біохімічного стану нирок щурів з метаболічним синдромом.
6. Визначити наявність лікувально-профілактичної дії на функціональний стан нирок щурів пероральних антидисбіотичних засобів.
7. Дослідити вплив на функціональний стан нирок нового препарату ω -3 ПНЖК «Ліпосан-форте».
8. Обґрунтувати концепцію негативного впливу дисбіозу та високожирових раціонів на хронізацію ниркових хвороб та вікову інволюцію нирок.

Об'єкт дослідження: функціонально-біохімічні порушення нирок при дисбіотичному синдромі і неадекватному харчуванні, антидисбіотична і аліментарна їх профілактика.

Предмет дослідження: вплив патогенних чинників, що викликають дисбіоз, на функціонально-біохімічний стан нирок; лікувально-профілактичний вплив пероральних антидисбіотичних засобів на стан нирок за умов їх пошкодження.

Методи дослідження: патофізіологічні (моделювання експериментальної патології); біохімічні (визначення біохімічних маркерів запалення, дисбіозу, імунітету, антиоксидантного захисту); фармакологічні (дослідження лікувально-профілактичної дії антидисбіотичних засобів); статистичні.

Наукова новизна роботи. Вперше проведено порівняльну оцінку патогенної дії на нирки різних патогенів і встановлена найбільша активність у розвитку запально-дистрофічних процесів нирок кишкового ендотоксину – ліпополісахариду (ЛПС).

Встановлено важлива роль патогенів, що надходять з ротової порожнини (зокрема ЛПС), у розвитку хронічних захворювань нирок (ХЗН).

Вперше досліджено роль у патогенезі ХЗН дисбіотичного синдрому, неадекватного харчування (зокрема неадекватного жирового харчування).

Обґрунтовано доцільність використання в якості ренопротекторів поліфункціональних антидисбіотичних засобів з умістом пребіотиків, біофлавоноїдних антиоксидантів і лізоциму.

Вперше доведене важливе значення високоолеїнових жирів, зокрема високоолеїнової соняшникової олії.

Вперше досліджена лікувально-профілактична дія низки поліфункціональних антидисбіотичних засобів за умови експериментальних порушень функціонального стану нирок.

Розроблена рецептура і технологія отримання нового засобу з умістом усіх есенціальних поліненасичених жирних кислот – дієтичної добавки «Ліпосан-форте». Проведена експериментальна перевірка їх лікувально-профілактичної дії.

Вперше встановлено, що нирки володіють дуже високою активністю антимікробного ферменту лізоциму (нирки – $4390 \pm 210,3$ од/кг; печінка – $76,35 \pm 6,71$ од/кг; товста кишка – $50,43 \pm 11,17$ од/кг; щока – $286,1 \pm 13,52$ од/кг; сироватка крові – $106,2 \pm 11,51$; тонка кишка – $271,0 \pm 38,13$ од/кг; ясна – $173,4 \pm 8,53$ од/кг), який чутливо реагує зниженням рівня на різні патогенні і харчові впливи.

Виявлено підтвердження – найбільш висока антилізоцимна активність у кишкового ендотоксину – ЛПС. За умови внутрішньоочеревинного введення ЛПС, його антилізоцимна активність перевищила аналогічний показник для циклофосфану в 50 разів, а за умови оральної аплікації – у 500 разів. Порівнюючи антилізоцимну дію ЛПС за умови оральної аплікації з аналогічним показником, який визначали застосовуючи гепатотоксикант гідразина сульфат, то ЛПС її перевищує у 2,5 тисячі разів. Встановлено, що антилізоцимна дія інших патогенів може бути опосередкована їх впливом на грамнегативні бактерії з активацією бактеріолізису і утворенням ЛПС.

Встановлено, що антилізоцимна дія інших патогенів може бути опосередкована їх впливом на грамнегативні бактерії з активацією бактеріолізису і утворенням ЛПС.

Вперше доведено, що всі патогени підвищують у нирках рівень біохімічних маркерів запалення – активність еластази (здатність ЛПС, за умови в/очеревинного введення, в 140 разів перевищує аналогічний показник для гідразину сульфату, а здатність ЛПС, за умови оральної аплікації, підвищувати активність еластази в нирках в 3300 разів перевищує проеластазну активність гідразину сульфату) і вміст МДА (за умови введення ЛПС в/черевно його здатність підвищувати вміст малонового діальдегіду в нирках у 75 разів перевищувала аналогічний показник для гідразину сульфату, а за умови оральних аплікацій ліпополісахаридів перевищував цей показник для гідразину сульфату в 1600 разів), причому найбільш сильну дію виявив ЛПС, який за цим показником достовірно перевищував усі інші патогени.

Вперше встановлено, що високожирове харчування з використанням високопальмітинових жирів (пальмової олії, вершкового масла) викликають у нирках зниження активності лізоциму (35,1%; 29,2%), підвищення активності еластази (27,9%; 42,6%) й уреаз (145,5%; 38,6%) та підвищення ступеня дисбіозу (3,50 од.; 1,96 од.).

Встановлена роль стоматогенного шляху в патогенезі нефропатій дисбіотичного генезу і розроблена їх стоматотропна профілактика шляхом оральних аплікацій антидисбіотичних мукозо-адгезивних фітогелів, запропонована та

обґрунтована концепція постійного негативного впливу дисбіозу та високожирових раціонів на хронізацію ниркових хвороб та їх вікову інволюцію, що базується на результатах визначення дисбіозу в нирках, котрий виступає як важливий патогенетичний ланцюг цих процесів.

Практичне значення роботи. Запропоновано використовувати в експериментальних дослідженнях патології нирок біохімічні методи визначення показників розвитку стану запально-дистрофічних процесів за рівнем еластази, малонового діальдегіду (МДА), каталази і антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ.

Для оцінки стану бактеріального обсіменіння нирок обґрунтована доцільність використання методу визначення активності ферменту уреазу, який має винятково бактеріальне походження.

Для оцінки стану неспецифічного імунітету обґрунтовано визначення активності ферменту лізоциму, рівень якого в нирках, як це встановлено нами, перевищує цей показник у всіх інших органів.

Для оцінки ступеня дисбіозу в нирках запропоновано використовувати співвідношення відносних активностей уреазу і лізоциму.

Обґрунтовано доцільність використання в харчуванні високоолеїнових жирів (оливкової олії і високоолеїнової соняшникової олії «Оливка» вітчизняного виробництва) для профілактики нефротропної дії жирових раціонів харчування.

Встановлено нефротоксичну дію термопероксидної соняшникової олії, що призводить до розвитку дисбіозу і запалення. Цьому можна запобігти, застосовуючи поліфункціональні антидисбіотичні засоби, які включають антиоксидантні речовини.

Розроблено експериментальну модель авітамінозу F шляхом використання спеціальної дієти з умістом кокосової олії.

Розроблено препарат – нефропротектор, з високим умістом усіх есенціальних поліненасичених жирних кислот, стабілізованих сумішшю жиророзчинних антиоксидантів (α -токоферолу і β -каротину) на основі високоолеїнової соняшникової олії – «Ліпосан-форте».

Розроблена нормативна документація на дієтичну добавку з умістом есенціальних поліненасичених жирних кислот («Ліпосан-форте») і здійснено його впровадження у виробництво на ТОВ «Біохімтех».

Підготовлені до друку і видані методичні рекомендації з відтворення експериментальних імунодефіцитних станів та застосування антидисбіотичних засобів для профілактики і лікування ХЗН.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах патофізіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Одеського національного медичного університету МОЗ України, Харківського національного медичного університету МОЗ України, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; матеріали використовуються в науково-практичній діяльності ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України».

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є особисто виконаною

науковою працею здобувача. Автором опрацьована наукова література з даної проблеми, спільно з науковим консультантом обрано тему науково-дослідницької роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено дизайн і методологію. Дисертант брав основну участь у проведенні експериментальних досліджень з вивчення впливу на стан нирок різних харчових жирів, вітамінозу F, у розробці нових антидисбіотичних засобів. Самостійно написав усі розділи роботи, здійснивши аналіз та узагальнення результатів дослідження. Інтерпретація результатів, основні наукові положення належать автору. Особисто підготував до друку наукові статті і тези доповідей. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися та доповідалися на 7-му Національному конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 5–7 жовтня 2016 р.); Міжрегіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, сексопатології та андрології» (Яремче, 12-13 жовтня, 2016 р.); науково-практичній конференції «XVI читання ім. В.В. Підвисоцького» (Одеса, 18–19 травня 2017 р.); 101-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.); 102-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 8, 10, 15 лютого 2021 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 39 наукових праць, з яких 28 статей: 15 – в журналах, рекомендованих МОН України, 3 – в журналах, що індексуються в Scopus/Web of Science, 10 – у міжнародних наукометричних виданнях; 8 тез – в збірниках матеріалів з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, 3 методичних рекомендацій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 312 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 264 сторінки) і містить анотацію, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, 4 розділи результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел (426 джерел: 280 – кирилицею та 146 – латиницею), додатки. Робота ілюстрована 104 таблицями, 38 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Усі експериментальні серії дослідів було проведено на білих щурах лінії Вістар відповідно до вимог 9-ої Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей. У різних серіях дослідів використовували щурів різної статі і різного (від 1,5 до 13 місяців) віку (табл. 1). Щурів утримували на стандартному раціоні віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН» (м. Одеса).

Перелік експериментальних серій

№	Серія	Група	Раціон	Кількість тварин
1	I	Контроль	ЗЖР	6
2		2	ЗЖР+кокосова олія 5%	6
3		3	ЗЖР+кокосова олія 10%	6
4		4	ЗЖР+кокосова олія 15%	6
5	II	Контроль	ЗЖР	5
6		2	ЗЖР+«Ліпосан-форте» 0,5%	5
7		3	ЗЖР+«Ліпосан-форте» 1,0%	5
8	III	Контроль	Стандартний раціон (СР) (табл. 2)	8
9		2	СР+преднізолон	8
10		3	СР+преднізолон+«Біотрит»	8
11		4	СР+преднізолон+«Виноградний»	8
12		5	СР+преднізолон+«Квертулін»	8
13	IV	Контроль	СР	7
14			СР+лінкоміцин+адреналін	7
15			СР+лінкоміцин+адреналін+«Квертулін»	7
16	V	Контроль	СР	7
17		2	СР +гідразина сульфат	7
18		3	СР +гідразина сульфат+«Леквін»	7
19		4	СР +гідразина сульфат+«Квертулін»	7
20	VI	Контроль	ВЖР	10
21		2	ВЖР+лінкоміцин+питна вода	10
22		3	ВЖР+лінкоміцин+питна вода+«Леквін»	10
23		4	ВЖР+лінкоміцин+питна вода+ лізоцим з желатином	10
24	VII	Контроль	СР	8
25		2	СР +пальмова олія+лінкоміцин+циклофосфан	8
26		3	СР +пальмова олія+лінкоміцин+циклофосфан+«Виноградний»	8
27		4	СР +пальмова олія+лінкоміцин+циклофосфан+«Дубовий»	8
28	VIII	Контроль	пшениця+соєвий шрот+мінеральна суміш+вітамінна суміш	6
29		2	пшениця+соєвий шрот+мінеральна суміш+вітамінна суміш+ТСО	6
30		3	пшениця+соєвий шрот+мінеральна суміш+вітамінна суміш+ТСО+«Біотрит»	6
31	IX	Контроль	ЗЖР	7
32		2	ЗЖР+пальмова олія	7
33		3	ЗЖР+ВОСО	7
34	X	Контроль	БЖР	8
35		2	БЖР+пальмова олія	6
36		3	БЖР+вершкове масло	6

В експериментальних серіях з вивчення впливу на стан нирок різних харчових жирів, авітамінозу F та розробляючи препарат «Ліпосан-форте», використовували напівсинтетичні раціони, склад яких наведено в табл. 2, мінеральної суміші, за основу в яких брали рецептуру мінеральної суміші Б. Егуму (Еггум Б., 1977) з додаванням солі цинку (табл. 3) та вітамінної суміші відповідно до рекомендацій Б. Егуму (Левицкий А.П., 2018) (табл. 4).

Таблиця 2

Склад (у %) напівсинтетичних раціонів для щурів з різним вмістом жирів

№№	Компоненти	БЖР	ВЖР ₁	ВЖР ₂	ВЖР ₃
1	2	3	4	5	6
1	Крохмаль кукурудзяний	65	50	45	50
2	Соевий шрот знежирений	20	20	20	20
3	Овальбумін	5	5	5	5
4	Цукор	5	5	5	5
5	Мінеральна суміш	4	4	4	4
6	Вітамінна суміш	1	1	1	1
7	Соняшникова олія	0	15	0	0
8	Пальмова олія	0	0	20	0
9	Вершкове масло	0	0	0	20
10	Кокосова олія	0	0	0	15

Примітки: ЗЖР – знежирений раціон; ВЖР – високожировий раціон

Таблиця 3

Склад мінеральної суміші для щурів

№№	Компонент	Вміст, г/кг
1	Кальцію цитрат	310
2	Кальцію карбонат	80
3	CaHPO ₄ ·2H ₂ O (преципітат)	124
4	K ₂ HPO ₄	220
5	Калію хлорид	130
6	Натрію хлорид	100
7	Магнію оксид (MgO)	20
8	FeSO ₄ ·7H ₂ O	15
9	MnSO ₄ ·H ₂ O	0,20
10	CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,08
11	Калій йодистий	0,05
12	ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,20
13	Натрію фторид	0,50

Склад вітамінної суміші для щурів

№№	Компонент	Вміст в 1 кг
1	Вітамін А (ретинол)	1 г (200 тис. МО)
2	Вітамін D ₃ (холекальціферол)	8 мг (15 тис. МО)
3	Вітамін В ₁ (тіамін)	45 мг
4	Вітамін В ₂ (рибофлавін)	100 мг
5	Вітамін В ₃ (пантотенова кислота)	100 мг
6	Вітамін РР (нікотинамід)	400 мг
7	Вітамін Е (α-токоферол)	20 мг
8	Вітамін В ₆ (піридоксин)	10 мг
9	Крохмаль	До 1 кг

У складі високожирових раціонів використовували такі жири:

1. Звичайна (високолінолева) соняшникова олія нерафінована, виморожена, пресована (виробник фірма «Смак сонця. Марченко В.В.», Україна).
2. Високоолеїнова соняшникова олія «Оливка», ТУ У 15.4-13903778-36:2002 (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна).
3. Вершкове масло селянське, 72,5 % жирності (виробник ВКФ «Агромарін», Україна).
4. Пальмова олія (виробник «Dukees RBD», Малайзія).
5. Кокосова олія марки «Veas» (виробник PGFO Edible Oils SDN BHD, Малайзія).

Методи відтворення експериментальних патологій

Кишковий дисбактеріоз відтворювали у щурів за допомогою лінкоміцину (Патент України на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А.П. та інш., 2008), який, вводили з питною водою з розрахунку добової дози 60–70 мг/кг упродовж 5 діб. Максимальні прояви дисбактеріозу спостерігали на 10–15 добу від початку досліду.

Дисбіотичний синдром відтворювали у щурів, яким упродовж 5 діб з питною водою вводили лінкоміцин (добова доза 60 мг/кг), а починаючи з 7-ї доби робили оральні аплікації гелю з умістом адреналіну 0,18 мг/мл в дозі 1 мл/кг упродовж 3 діб. Максимальні прояви дисбіотичного синдрому спостерігали на 10–11 добу досліду.

Стоматогенну ендотоксинемію відтворювали у щурів за допомогою оральних аплікацій гелю з умістом ліпополісахариду (20 мкг ЛПС/мл 3–4 %-го МЦ-На сіль) у дозі 33 мкг ЛПС/кг живої маси впродовж 2 діб. Евтаназію тварин здійснювали на 3 добу досліду (Левицький А. П. та інш., 2018).

Експериментальний імунодефіцит відтворювали у щурів за допомогою преднізолону (Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний: методические рекомендации / Левицкий А. П. и др., 2016), який вводили щурам перорально в дозі 10 мг/кг в перші 2 доби, а потім у дозі 5 мг/кг впродовж 17 діб. Евтаназію тварин здійснювали на 20–21 добу досліду.

Експериментальний токсичний гепатит відтворювали у щурів за допомогою гідразину сульфату (Пустовойт П.И., 1977), який вводили в черевну порожнину в дозі 50 мг/кг впродовж 3 діб. Евтаназію тварин здійснювали на 5–6 добу досліду.

Експериментальний неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) відтворювали у щурів, яких утримували на високожировому раціоні (+15 % соняшникової олії до стандартного раціону), і в перші 5 діб вводили з питною водою лінкоміцин (у дозі 70 мг/кг щоденно) (Левицкий А.П. и др., 2016). Евтаназію тварин здійснювали на 15–20 добу досліду.

Експериментальний метаболічний синдром відтворювали у щурів, які отримували високожировий раціон (+20 % пальмової олії до стандартного комбікорму), з питною водою лінкоміцин (у дозі 60-70 мг/кг впродовж перших 5 діб) і цитостатик циклофосфан у дозі 21 мг/кг у черевну порожнину в 1-у, на 7-у, 14-у і 21-у доби досліду. Евтаназію тварин здійснювали на 40-41 добу досліду.

Антидисбіотичні засоби (АДЗ)

При розробленні препарату «Ліпосан-форте», було використано риб'ячий жир з печінки тріски, лляну олію і високоолеїнову соняшкову олію «Оливка». Жирнокислотний склад риб'ячого жиру і лляної олії було визначено газохроматографічним методом.

Термопероксидну соняшкову олію (ТСО) отримували шляхом нагрівання звичайної соняшникової олії в присутності 1,5 % розчину перексиду водню за температури +180 °С впродовж 60 хвилин.

Для стабілізації ПНЖК у складі препарату «Ліпосан-форте» використовували суспензію β-каротину (30 %) у кукурудзяній олії з додаванням α-токоферолу (виробник DSM National Products Ltd, Франція). Як природний антиоксидант використовували сухий препарат вітаміну Е (α-токоферол ацетат) (виробник КНР, постачальник ТОВ «Хімлаборреактив», Київ, Україна).

Для виготовлення поліфункціональних антидисбіотичних засобів (АДЗ) використовували біофлавоноїд кверцетин (виробник «Merck», ФРН), лецитин соняшковий (виробник НВА «Одеська біотехнологія», м. Одеса, Україна), пребіотик інулін (поліфруктозид) з коріння цикорію (виробник Consucra Groupe Warcoine S.A., Бельгія), біотрит (суха зелена маса паростків пшениці) за ТУ У 013903778-13-96 (виробник НВА «Одеська біотехнологія», м. Одеса, Україна).

Екстракт з виноградної вичавки (виноград Одеський чорний) – Екстравін або з листя винограду. Екстракт з деревини дуба (екстракт «Дубовий»), містить велику кількість фенольних сполук і має дуже високу антиоксидантну активність (фірма «Серсіаль», Україна). Для вироблення фітогелів використовували харчову карбоксиметилцелюлозу (КМЦ, натрієву сіль).

Методи біохімічних досліджень.

Для виконання біохімічних аналізів використовували ацетоновий порошок бактерій *M. lysodeicticus* (виробник РФ), тіобарбітурову кислоту, реактив Фоліна, реактив Неслера, субстрати для визначення активності еластази, фосфатази, каталази, уреаз, набори для визначення вмісту тригліцеридів (ТГ), холестерину, білірубіну як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

У гомогенатах тканин і в сироватці крові визначали рівень біохімічних маркерів запалення (Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости:

методические рекомендации / Левицкий А.П. и др., 2010), а саме: активність еластази спектрофотометричним методом за гідролізом синтетичного субстрату (Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / Левицкий А.П. и др., 2002), вміст МДА тіобарбітуровим методом (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977). Визначали активність бактеріального ферменту уреазу за гідролізом сечовини шляхом визначення аміаку за допомогою реактиву Неслера (Гаврикова Л.М., Сегень И.Т., 1996). Активність антимікробного фермента лізоциму визначали за лізисом культури бактерій *M. lysodeicticus* спектрометричним методом (Левицкий А.П., 2005).

Активність каталази визначали за швидкістю розпаду перекису водню (H_2O_2) (Гирич С.В., 1995).

За співвідношенням відносної активності уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А.П. Левицьким (Патент на корисну модель № 43140, Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П. та інш., 2009). Цей метод рекомендовано Державним фармакологічним центром України.

За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ (Левицкий А.П. и др., 2013).

Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) визначали спектрофотометричним методом (Горячковский А.М., 2005), активність лужної фосфатази – спектрофотометричним методом за гідролізом р-нітрофенілфосфату (Методы экспериментальной стоматологии: учебно-методическое пособие / Левицкий А.П. и др., 2018). Вміст білірубину визначали за допомогою відповідного набору реактивів і вміст білка – методом Лоурі (Горячковский А.М., 2005). Вміст ТГ і холестерину визначали ферментативними методами (Тиц Н. У., 1997).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали методом варіаційної статистики з формуванням бази даних у MS Excel 365, розрахунком середнього арифметичного та стандартного відхилення ($x \pm Sx$). Нормальність розподілу визначали за критерієм узгодженості Колмогорова-Смирнова. Для порівняння незв'язаних варіаційних рядів визначали коефіцієнт (p) вірогідності різниць за допомогою критерію Ст'юдента (t) за допомогою програмного пакета MS Excel 365. Показник $p < 0,05$ вважали достатнім для спростування нульової гіпотези.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльна нефротоксичність різних патогенних факторів

На сьогодні головним патофізіологічним механізмом прогресування хронічної хвороби нирок вважають гіперфільтрацію у діючих нефронах, що виникає внаслідок зменшення кількості первинноуражених нефронів і яка є адаптаційним механізмом підтримання нормальної швидкості клубочкової фільтрації. Однак, досить важко зрозуміти ознаки вікової інволюції нирок, що проявляється також зменшенням кількості функціонуючих нефронів у людей похилого віку, в яких не було нефрологічних хвороб, гіпертонічної хвороби чи цукрового діабету.

Це спонукало нас до пошуків інших механізмів ушкодження нирок та прогресування ХХН: ми дослідили вплив на нирки дисбіозу та високожирового харчування.

Аналіз наявних методів оцінки стану нирок за різних видів експериментальної патології показав, що найбільш об'єктивними є біохімічні показники, які визначаються безпосередньо в тканинах нирок.

З великої кількості біохімічних показників ми обрали активність антимікробного ферменту лізоциму, який є біохімічним маркером неспецифічного імунітету (Левицкий А.П., 2005). Останнім часом показано, що захисна функція лізоциму зумовлена не так його бактерицидною активністю, як здатністю зв'язуватися з кишковим ендотоксином – ліпополісахаридом (Левашов П.А. и др., 2019). Варто зазначити, що за різної експериментальної патології печінки, кишечника, слизової оболонки ротової порожнини найбільш чутливим індикатором ураження є зниження активності лізоциму в цих тканинах (Levitsky A.P. et al., 2017). Причому найбільша антилізоцимна активність виявилась у ліпополісахариду, який за цим показником перевищував усі інші патогени в сотні разів (Levitsky A.P. et al., 2017).

Проведене дослідження активності лізоциму в різних тканинах організму щурів показало, що нирки є найбільш багатим джерелом лізоциму (рис. 1), перевищуючи за його рівнем слизову оболонку тонкої кишки майже у 50 разів.

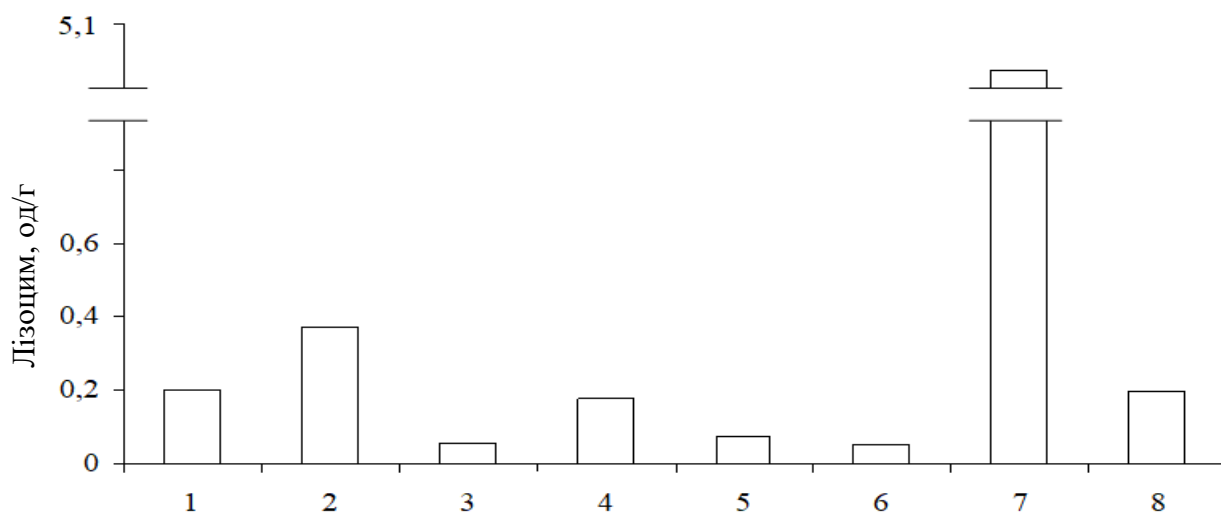


Рис. 1. Активність лізоциму в органах щурів: 1 – щока; 2 – ясна; 3 – шлунок; 4 – підшлункова залоза; 5 – тонка кишка; 6 – печінка; 7 – нирки; 8 – сироватка крові

Це свідчить про те, що, напевне, є фізіологічна потреба в імунному захисті нирок від мікроорганізмів.

Зокрема, є думка та результати спостережень, що нирки можуть брати участь у виведенні з організму мікроорганізмів. Враховуючи, що екскреторна здатність нирок супроводжується досить високим кровообігом, який становить за умови фізіологічного спокою близько 20 % від хвилинного обсягу серця. Тобто до нирки дійсно можуть надходити мікроорганізми у великій кількості, що й потребує ефективного імунного захисту на етапі видалення їх з організму.

На цій підставі можна вважати, що лізоцим є найбільш важливим фактором імунного захисту нирок від патогенної дії, насамперед ліпополісахариду.

З отриманих нами результатів антилізоцимної дії на нирки різних патогенів видно, що практично усі патогени (за винятком лінкоміцину) достовірно знижують активність лізоциму, зокрема найбільшою мірою цитостатик циклофосфан. Це можна пояснити тим, що блокада синтетичних процесів сприяє продукції захисних компонентів. Однак, коли ми перерахували на відсотки зниження лізоцимної активності на 1 мг патогена (рис. 2), то найбільш ефективним за патогенною дією виявився ліпополісахарид (ЛПС).

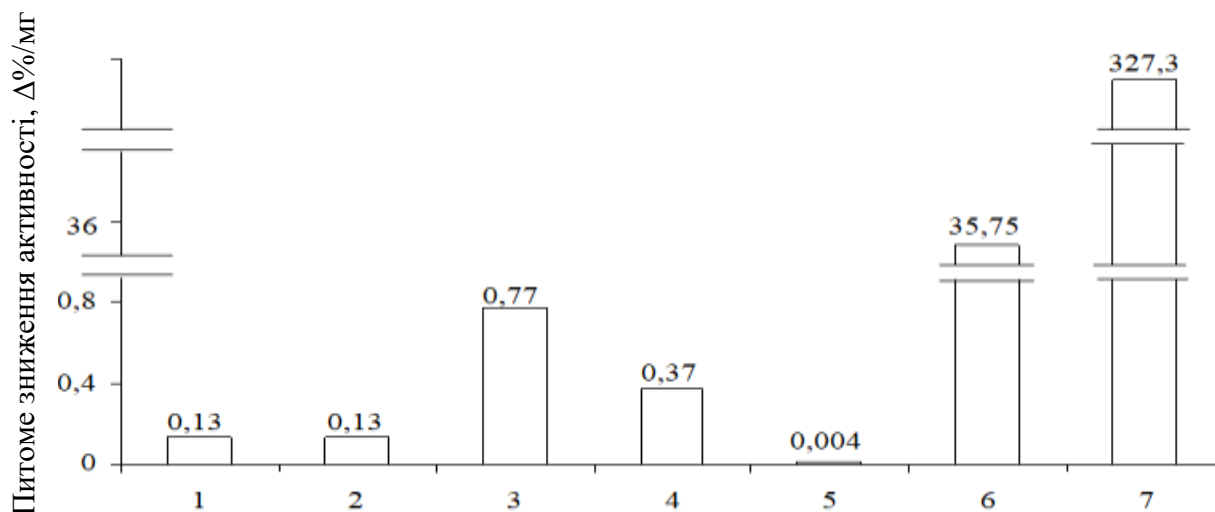


Рис. 2. Питоме зниження активності лізоциму ($\Delta\%/мг$) у нирках щурів за умови впливу різних патогенів: 1 – гідразина сульфат; 2 – преднізолон; 3 – циклофосфан, серія I; 4 – циклофосфан, серія II; 5 – лінкоміцин; 6 – ЛПС в/очеревинно; 7 – ЛПС аплікації на СОПР.

Певно, за умови внутрішньоочеревинного введення ЛПС, його антилізоцимна активність перевищила аналогічний показник для циклофосфану в 50 разів, а за умови оральної аплікації – у 500 разів. Порівнюючи антилізоцимну дію ЛПС за умови оральної аплікації з аналогічним показником, який визначали застосовуючи гепатотоксикант гідразина сульфат, то ЛПС її перевищує у 2,5 тисячі разів (!).

Одним з показників розвитку запально-дистрофічного процесу є активність протеолітичного ферменту еластази (Турпаев К.Т., 2002). Наявна інформація свідчить про те, що практично в усіх випадках запалення в різних тканинах і органах обов'язково підвищується активність еластази (Пустовойт И.П. и др., 2013). Причому значну кількість еластази продукують активовані нейтрофіли, які завжди присутні у вогнищі запалення (Siedle B. et al., 2002).

Однак, навіть у нирках здорових щурів виявляється значна активність еластази, що зумовлено як нейтрофілами, так і присутністю у проксимальних каналцях, яка завжди підвищується за умови дії на організм різних патогенів (табл. 5).

Привертає увагу те, що активність еластази у нирках зростає як при дії прозапальних, так і антизапальних речовин.

Результати перерахування ступеня підвищення активності еластази в нирках за умови дії різних патогенів на 1 мг білка (тобто питома активність) наведені на рис.3.

З цих даних видно, що здатність ЛПС (за умови в/очеревинного введення) в 140 разів перевищує аналогічний показник для гідразину сульфату, а здатність ЛПС (за умови оральної аплікації) підвищувати активність еластази в нирках в 3300 разів перевищує проеластазну активність гідразину сульфату. Це свідчить про те, що основним механізмом, який забезпечує підвищення еластази в нирках є прозапальні речовини, зокрема ЛПС, який зумовлює запалення з нейтрофільною інфільтрацією органів-мішеней.

Таблиця 5

Активність еластази в нирках щурів за умови дії різних патогенів ($\bar{x} \pm S_x$)

Патогени	Сумарна доза, мг/кг	Еластаза, мкат/кг		% збільшення
		Контроль (n=8)	Дослід (n=8)	
Гідразину сульфат, в/очеревинно	150	0,25±0,03	0,34±0,02; p<0,01	36,0
Преднізолон, перорально	105	0,42±0,01	0,49±0,02; p<0,05	16,7
Циклофосфан, в/очеревинно, серія I	90	0,39±0,01	0,43±0,01; p<0,05	10,3
Циклофосфан, в/очеревинно, серія II	90	0,48±0,02	0,61±0,04; p<0,01	27,1
Лінкоміцин з питною водою	300	0,37±0,01	0,42±0,02; p<0,05	13,5
ЛПС, в/очеревинно	0,40	0,46±0,02	0,53±0,02; p<0,05	13,0
ЛПС, оральні аплікації	0,066	0,32±0,01	0,41±0,02; p<0,01	28,1

Примітка. p – порівнюючи з контрольною групою; n – число спостережень.

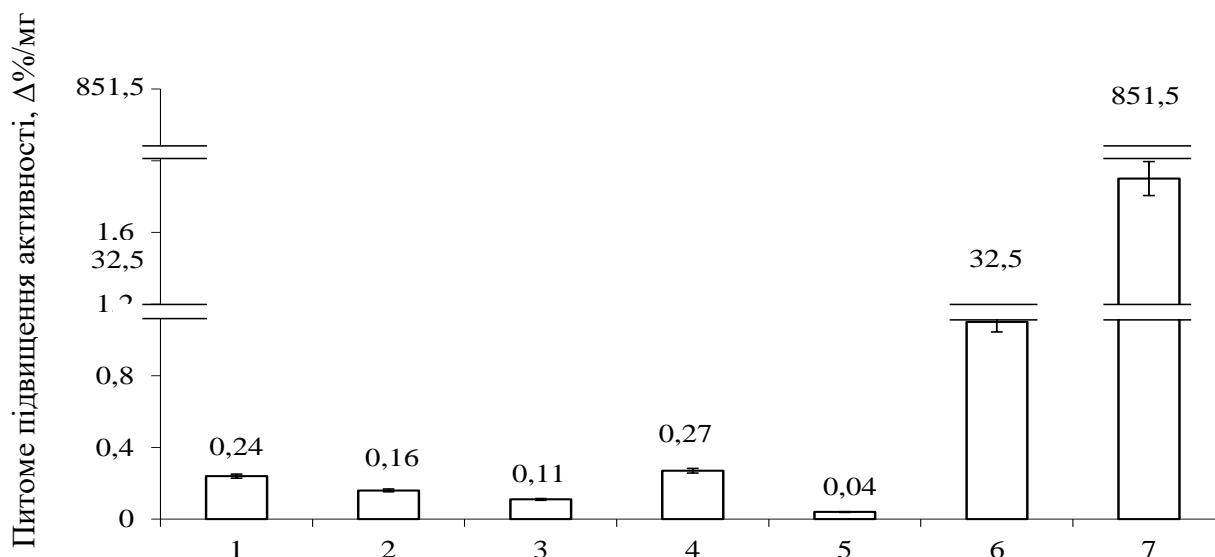


Рис. 3. Питоме підвищення активності еластази ($\Delta\%/мг$) у нирках щурів за умови впливу різних патогенів: 1 – гідразина сульфат; 2 – преднізолон; 3 – циклофосфан, серія I; 4 – циклофосфан, серія II; 5 – лінкоміцин; 6 – ЛПС в/очеревинно; 7 – ЛПС аплікації на СОПР.

Другий біохімічний показник стану запально-дистрофічних процесів у нирках – уміст МДА, який до того ж є показником рівня пероксидного окислення ліпідів (Грашин Р.А. и др., 2010), що зумовлено його участю в ушкодженні тканин разом з механізмами оксидативного стресу. Дійсно, в усіх випадках застосування патогенів цей показник реагує достовірним підвищенням свого рівня. Найбільшу здатність підвищувати вміст малонового діальдегіду в нирках виявив гідразину сульфат. Однак, при перерахунку на 1 мг патогена найбільшу активність виявив ЛПС (рис. 4).

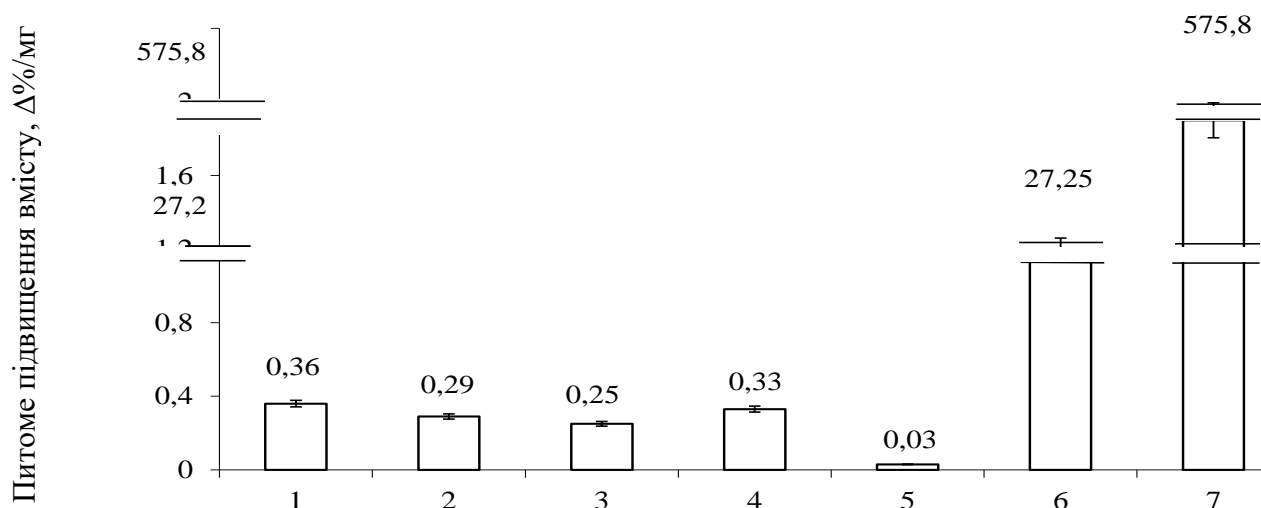


Рис. 4. Питоме підвищення вмісту МДА ($\Delta\%/мг$) у нирках щурів за умови впливу різних патогенів: 1 – гідразина сульфат; 2 – преднізолон; 3 – циклофосфан, серія I; 4 – циклофосфан, серія II; 5 – лінкоміцин; 6 – ЛПС в/очеревино; 7 – ЛПС аплікації на СОПР.

За умови введення ЛПС в/очеревино його здатність підвищувати вміст малонового діальдегіду в нирках у 75 разів перевищувала аналогічний показник для гідразину сульфату, а за умови оральних аплікацій ліпополісахаридів перевищував цей показник для гідразину сульфату в 1600 разів (!). Тобто навіть оральний шлях надходження в організм ліпополісахаридів запускає реакції ушкодження нирок за участю реакцій вільнорадикального окиснення.

Отже, проведені нами дослідження показали, що обрані нами біохімічні маркери (еластаза, малоновий діальдегід і лізоцим) дуже чутливі за умови дії на нирки різних патогенних факторів, з яких найбільш активним виявився кишковий ендотоксин ліпополісахарид (ЛПС) – основний прозапальний індуктор.

Враховуючи, що джерелом ЛПС в організмі є клітинні мембрани грамнегативних бактерій, які відносяться до патогенних або умовно патогенних бактерій (Wang X., Quinn P., 2010), можна висловити гіпотезу, що усі інші патогени здійснюють свою антилізоцимну і прозапальну дію так чи інакше через утворення ЛПС шляхом бактеріолізу грамнегативних бактерій. Можна припустити, що об'єктом дії усіх інших патогенів, а не лише ЛПС, є не ушкодження клітин паренхіми нирок, а активація бактерій, кількість яких у кожній тканині значно більше за кількість власних клітин (Печуров Д.В. и др., 2016). Зрештою

надходження ЛПС в організм збільшується у разі порушення функції як кишечника, так і печінки, яка є фізіологічним бар'єром між кишковим мікробіомом і організмом.

Саме тому, виходячи із запропонованої нами гіпотези, стає зрозумілим, чому антибіотик лінкоміцин виявив найнижчу антилізоцимну активність (майже в 32 рази менше, ніж гідразину сульфат) і найнижчу прозапальну активність. Зокрема відомо, що лінкоміцин знижує чисельність бактерій в організмі як антибіотик, а тому зменшує надходження бактерій та ЛПС в організм (Новик Г.И. и др., 2007).

Можливо, запропонована нами гіпотеза певною мірою може пояснити терапевтичну ефективність застосування антибіотиків за умови ендогенної інтоксикації організму.

Згідно з нашими уявленнями стосовно значення дисбактеріємії, яка може виникати внаслідок дисбіозу шлунково-кишкового тракту, нами була вивчена можлива наявність мікроорганізмів за умови цих станів у нирках. Критерієм мікробного обсіменіння ми вибрали активність уреазу в нирках, яка продукується лише значною кількістю умовно патогенних і патогенних бактерій (Левицкий А.П. и др., 2007).

Встановлено, що в усіх випадках (крім груп, які отримували лінкоміцин або оральні аплікації ліпополісахаридів) спостерігається достовірне збільшення активності уреазу, більш виражене за умови введення цитостатика циклофосфана, що підтверджує наші припущення про те, що в нирки надходять мікроорганізми.

Ще більші зміни ми виявили, перераховуючи відсоток підвищення активності уреазу на 1 мг патогена (рис. 5).

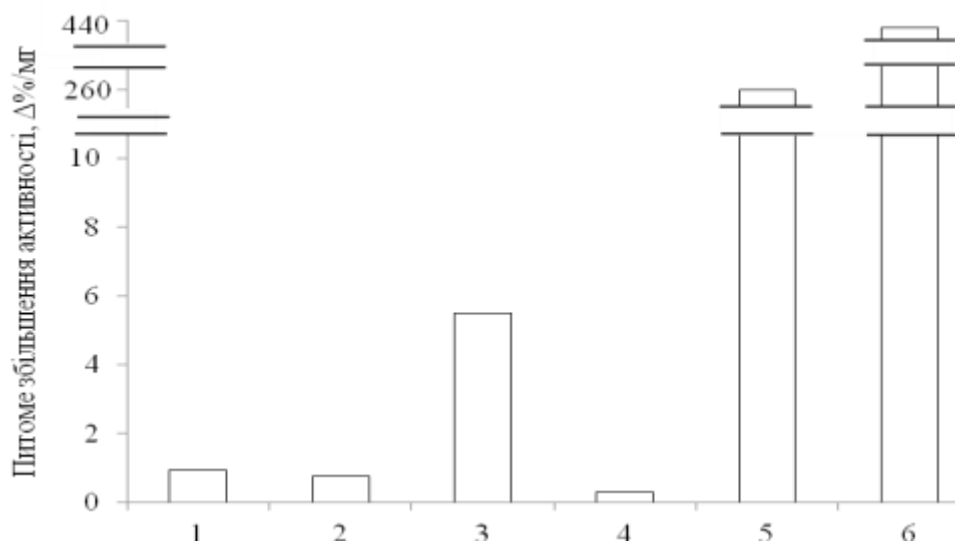


Рис. 5. Питома проуреазна активність у нирках щурів різних патогенів: 1 – гідразину сульфат; 2 – преднізолон; 3 – циклофосфан; 4 – лінкоміцин; 5 – ЛПС в/очеревинно; 6 – ЛПС аплікації на СОПР.

Зокрема найбільшу активність виявив ЛПС, передусім після оральних аплікацій, тобто тоді коли він оминав печінковий бар'єр. Слід відзначити, що проуреазний показник значно нижчий у щурів, які отримували лінкоміцин, що свідчить про те, що його антимікробна дія виявляється у нирках.

Збільшення мікробного обсіменіння нирок закономірно виявляє негативний вплив на імунний захист. Ступінь дисбіозу в нирках щурів, які отримували різні патогени, розрахований за методом А.П. Левицького та інш. (2007) і наведений у табл. 6. Встановлено, що найбільшу питому дисбіотичну активність виявляє ЛПС, який пригнічує імунний захист, передусім після оральних аплікацій, а найменшу – лінкоміцин.

Таблиця 6

Ступінь дисбіозу ($\bar{x} \pm Sx$) в нирках щурів за умови дії різних патогенів
(контроль = $1,00 \pm 0,15$)

Патогени	Сумарна доза, мг/кг	Ступінь дисбіозу	Ступінь дисбіозу на 1 г патогена
Гідразину сульфат, в/очеревинно	150	$2,91 \pm 0,30$; $p < 0,01$	19,4
Преднізолон, перорально	105	$2,12 \pm 0,23$; $p < 0,05$	20,2
Циклофосфан, в/очеревинно	90	$9,09 \pm 1,47$; $p < 0,001$	101,0
Лінкоміцин з питною водою	300	$2,05 \pm 0,21$; $p < 0,05$	6,8
ЛПС, в/очеревинно	0,40	$2,55 \pm 0,26$; $p < 0,01$	6375
ЛПС, оральні аплікації	0,066	$1,45 \pm 0,20$; $p > 0,05$	21970

Аналіз впливу на стан нирок високожирових раціонів

Проблема високожирового харчування надзвичайно актуальна, насамперед якщо враховувати його патологічні впливи на стан організму і розвиток найбільш поширених захворювань: ожиріння, серцево-судинних, цукрового діабету 2 типу (Levitsky A.P. et al., 2010; Левицкий А.П., 2018). У науковій літературі дуже мало інформації про стан нирок за умови неадекватного жирового харчування, тому нами було проведено 8 експериментальних серій для визначення впливу жирнокислотного складу харчових жирів, наявності продуктів термопероксидації ненасичених жирних кислот і взаємодії харчових жирів із одночасно введеними в організм токсикантами.

Було обрано звичайну соняшникову олію (ЗСО), високоолеїнову соняшникову олію (ВОСО), пальмову олію і вершкове масло як харчові жири. Було досліджено також вплив на нирки термопероксидної соняшnikової олії (ТСО) з високим умістом дієнових кон'югатів і МДА. Взаємодію харчових жирів з токсикантами ми дослідили в експериментах із одночасним уведенням в організм харчових жирів і цитостатика циклофосфана, а також антибіотика лінкоміцина, за допомогою яких вирішували питання поєднання впливу харчових жирів та порушення процесів регенерації. В якості біохімічних маркерів стану нирок ми обрали лізоцим (показник неспецифічного імунітету) і еластазу (показник запально-дистрофічних процесів), вибір яких спирався на висунуте нами припущення, що основним ланцюгом патогенного впливу жирів можуть бути порушення за типом запалення.

У табл. 7. наведені результати визначення впливу високожирового харчування без інших факторів та в комбінації з лінкоміцином і циклофосфаном.

Найбільшу антилізоцимну активність у нирках виявлено у щурів, які отримували термопероксидну соняшникову олію (44,4 %), а також у щурів, які отримували пальмову олію одночасно з циклофосфаном і лінкоміцином (41 %).

Дуже низька антилізоцимна активність виявлена у щурів, які отримували знежирений раціон (9,9 %) і майже відсутня антилізоцимна активність у нирках щурів, які отримували високоолеїнову соняшникову олію (4,3 %, $p > 0,05$). Ці дані свідчать про те, що комбінація раціону з термопероксидною олією і факторами, що викликають дисбіоз, супроводжується зниженням імунного захисту нирок. Надалі в експериментах ми вивчали наслідки такого негативного впливу харчових раціонів на нирки.

Таблиця 7

Вплив жирового харчування на активність лізоциму ($\bar{x} \pm S_x$) в нирках щурів (контрольний раціон містить 5 % звичайної соняшnikової олії)

№№	Групи	Вміст жиру в кормі, %	Лізоцим, од/кг		% зниження
			контроль	дослід	
1	Знежирений раціон (ЗЖР) (n=7)	0	4110±205,5	3703±184,3 $p > 0,05$	9,9
2	КР + пальмова олія 15 % (n=7)	20	3700±210,3	2580±290,4 $p < 0,01$	30,3
3	ЗЖР + пальмова олія (n=7)	20	4299±336,4	2791±224,4 $p < 0,05$	35,1
4	ЗЖР + вершкове масло (n=7)	20	4299±336,7	3043±290,9 $p < 0,05$	29,2
5	КР + ВОСО 15 % (n=7)	20	3700±210,2	3540±220, $p > 0,3$	4,3
6	КР + пальмова олія + лінкоміцин 300 мг/кг + циклофосфан 84 мг/кг (n=7)	20	6395±386,3	3774±414,7 $p < 0,05$	41,0
7	КР + ЗСО 15 % + лінкоміцин 350 мг/кг (n=7)	20	4150±120,3	3380±110,5 $p < 0,01$	18,5
8	КР + ТСО, аплікації оральні 2,5 г/кг, 5 діб (n=7)	2	2416±33,81	1343±83,53 $p < 0,05$	44,4

Примітки: 1. p – порівнюючи з контрольною групою; 2. n – число спостережень; 3. КР – контрольний раціон; 4. ЗСО – звичайна соняшnikова олія; 5. ВОСО – високоолеїнова соняшnikова олія; 6. ТСО – термопероксидна соняшnikова олія.

У табл. 8 наведені результати визначення впливу високожирових раціонів на активність ферменту еластази. Найбільше підвищення активності еластази виявлено в нирках щурів, які отримували раціон з вершковим маслом (42,6 %), а найменше – у щурів, які отримували раціон з ВОСО (8,9 %). Отримані дані дозволяють нам дійти висновку, що високожировий раціон харчування індукує в нирках процеси за типом запалення.

На рис. 6 показано вплив різних ВЖР на активність лізоциму й еластази в нирках щурів. Зокрема, споживання високопальмітинових жирів (пальмової олії і вершкового масла) значно підвищує активність еластази (передусім вершкове масло) і суттєво знижує активність лізоциму. Водночас споживання високоолеїнової

соняшникової олії майже не впливає на усі показники, що свідчить про нешкідливість цієї олії для нирок і підтверджується результатами досліджень впливу на інші органи (Левицкий А.П., 2016; Levitsky A.P. et al., 2010).

Таблиця 8

Вплив жирового харчування на активність еластази ($\bar{x} \pm Sx$) в нирках щурів
(контрольний раціон містить 5 % звичайної соняшникової олії)

№№	Групи	Вміст жиру в кормі, %	Еластаза, мк-кат/кг		% збільшення
			контроль	дослід	
1	Знежирений раціон (ЗЖР) (n=7)	0	327,5±13,33	374,5±16,73 p<0,05	14,4
2	КР + пальмова олія 15 % (n=7)	20	450,5±30,74	560,3±37,44 p<0,05	24,4
3	ЗЖР + пальмова олія (n=7)	20	430,6±36,51	550,5±45,37 p<0,05	27,9
4	ЗЖР + вершкове масло (n=7)	20	430,6±36,72	613,1±47,38 p<0,05	42,6
5	КР + ВОСО 15 % (n=7)	20	450,36±30,52	490,9±33,52 p>0,05	8,9
6	КР + пальмова олія + лінкоміцин 300 мг/кг + цикло-фосфан 84 мг/кг (n=7)	20	440,3±32,17	559,3±14,47 p<0,05	27,0
7	КР + ЗСО 15 % + лінкоміцин 350 мг/кг (n=7)	20	580,8±20,91	670,5±30,72 p<0,05	15,5
8	КР + ТСО, аплікації оральні 2,5 г/кг, 5 діб (n=7)	2	327,3±12,44	391,8±24,61 p<0,05	19,6

Примітки: 1. p – порівнюючи з контрольною групою; 2. n – число спостережень; 3. КР – контрольний раціон; 4. ЗСО – звичайна соняшникова олія; 5. ВОСО – високоолеїнова соняшникова олія; 6. ТСО – термопероксидна соняшникова олія.

Вищезазначені дані свідчать про те, що негативний вплив споживання високоолеїнової олії індукує поєднані, але різнонаправлені зміни показників запалення та неспецифічного імунітету.

Однак вони не дають відповіді на питання, який з цих процесів є первинним. Частково на це дозволили відповісти результати наступних дослідів.

На рис. 7 наведені результати визначення антимікробної і проеластазної активності в нирках щурів, які споживали пальмову олію одночасно з уведенням циклофосфану і лінкоміцину. Згідно з даними наших досліджень, використання циклофосфану викликало у щурів зниження активності лізоциму в нирках у середньому на 51,4 %, а введення лінкоміцину викликає деяке збільшення активності лізоциму (на 4,1 %). Споживання пальмової олії знижувало активність лізоциму на 35,7 %. Сума антилізоцимної активності цих трьох факторів (циклофосфану, лінкоміцину і пальмової олії) становила 82,4 %. Проте, одночасне

введення цих патогенів дало лише зниження активності лізоциму на 41 %, тобто за механізмом дії простої сумації не відбувається.

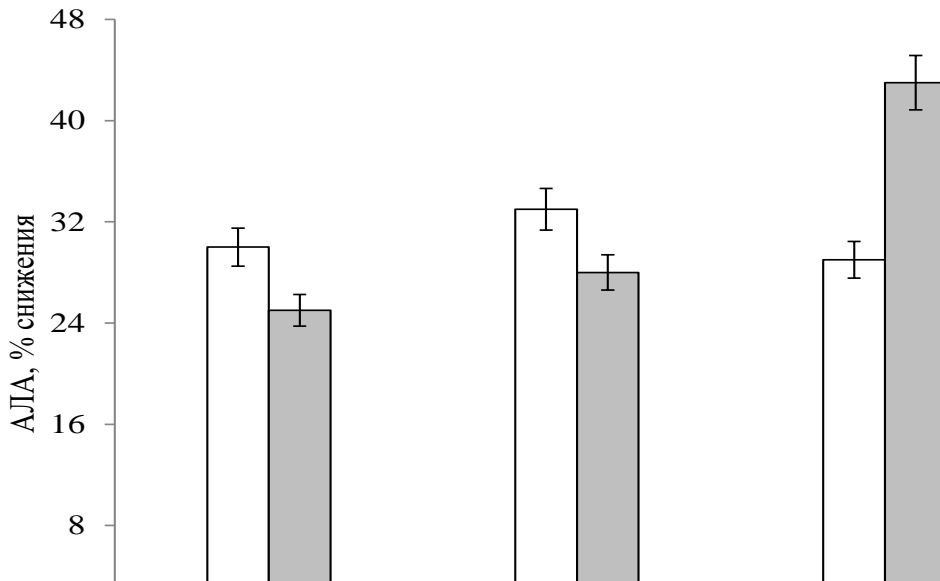


Рис. 6. Вплив різних високожирових раціонів на антилізоцимну (АЛІА) і проеластазну (ПЕА) активність на нирки щурів: 1 – пальмова олія, 15 %; 2 – пальмова олія, 20 %; 3 – вершкове масло, 20 %; 4 – високоолеїнова соняшникова олія, 15 %.

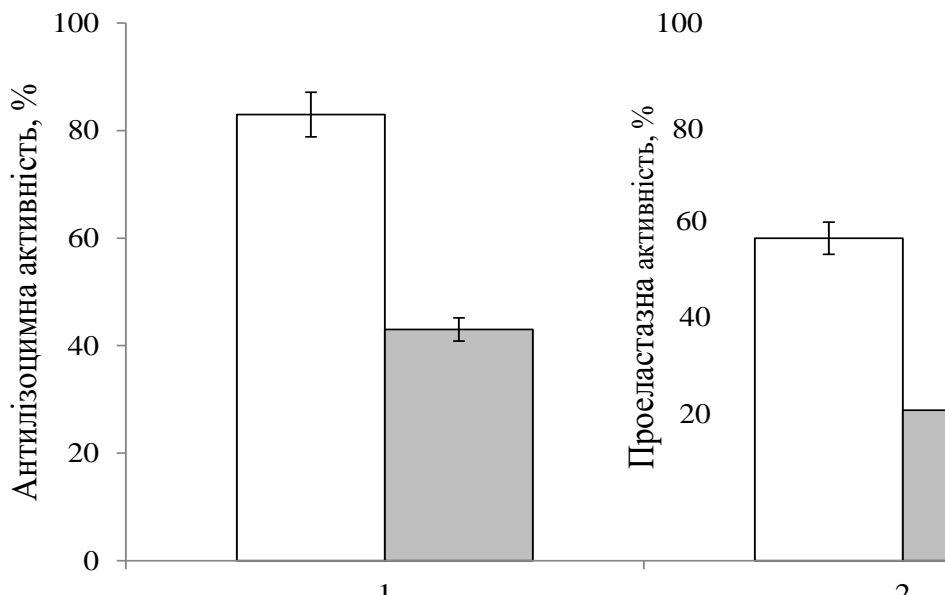


Рис. 7. Порівняльна ефективність патогенів за умови сумації їх окремих ефектів і за одночасного введення (патогени: циклофосфан, лінкоміцин, пальмова олія)

Виходячи з отриманих даних, введення циклофосфану збільшує в нирках щурів активність еластази на 18,7 % (середні дані двох серій), а введення лінкоміцину – на 13,5 %, тоді як споживання пальмової олії збільшує активність еластази на 27,9 %.

Сума проеластазної активності вищезазначених патогенів становить 60,1 %, тоді як одночасне введення – лише на 27 %, що підтверджує наше припущення про більш складний характер взаємодії усіх трьох патогенів.

Одним із вірогідних пояснень даних, наведених на рис. 6, може бути запропонована нами гіпотеза про патогенний вплив на нирки циклофосфану і пальмової олії через бактеріолізіс грамнегативних бактерій, які продукують досить сильний прозапальний фактор – ЛПС. У такому разі введення лінкоміцину, який значно знижує кількість бактерій, також значно знижує і кількість ЛПС. Це пояснює, чому застосування антибіотиків корисно для зниження патогенної дії різних токсикантів, які діють за механізмом дисбіозу.

Надалі ми порівнювали вплив різних раціонів харчування на ознаки мікробного обсіменіння нирок. Показники, що наведені у табл. 9, свідчать про результати визначення впливу жирових раціонів на активність уреазі в нирках щурів. Встановлено, що в усіх випадках (за винятком щурів, які отримували знежирений раціон або раціон з високоолеїною соняшниковою олією) достовірно підвищується активність уреазі, причому найбільше – за умови споживання високожирового раціону з умістом пальмової олії і вершкового масла. Найменше на активність уреазі впливає раціон з ВОСО.

Таблиця 9

Вплив жирового харчування на активність уреазі ($\bar{x} \pm S_x$) в нирках щурів
(контрольний раціон містить 5 % звичайної соняшникової олії)

№№	Групи	Вміст жиру в кормі, %	Уреаза, мк-кат/кг		% збільшення
			контроль	дослід	
1	Знежирений раціон (ЗЖР) (n=7)	0	0,18±0,05	0,21±0,06 p>0,05	16,6
2	КР + пальмова олія 15 % (n=7)	20	0,55±0,08	1,35±0,15 p<0,01	145,5
3	ЗЖР + пальмова олія (n=7)	20	0,44±0,03	0,62±0,06 p<0,01	40,9
4	ЗЖР + вершкове масло (n=7)	20	0,44±0,03	0,61±0,03 p<0,01	38,6
5	КР + ВОСО 15 % (n=7)	20	0,55±0,08	0,60±0,16 p>0,05	9,1
6	КР + пальмова олія + лінкоміцин 300 мг/кг + цикло-фосфан 84 мг/кг (n=7)	20	0,25±0,02	0,33±0,02 p<0,05	32,0
7	КР + ЗСО 15 % + лінкоміцин 350 мг/кг (n=7)	20	0,44±0,03	0,59±0,06 p<0,05	34,1
8	КР + ТСО, аплікації оральні 2,5 г/кг, 5 діб (n=7)	2	0,73±0,02	0,83±0,03 p<0,05	13,7

Примітки: 1. p – порівнюючи з контрольною групою; 2. n – число спостережень; 3. КР – контрольний раціон; 4. ЗСО – звичайна соняшnikова олія; 5. ВОСО – високоолеїнова соняшnikова олія; 6. ТСО – термопероксидна соняшnikова олія.

Отримані результати свідчать про можливість розвитку ознак дисбіозу. Зокрема, у табл. 10 наведені результати визначення ступеня дисбіозу в нирках щурів, які отримували різні жирові раціони. Показано, що в усіх випадках, крім груп щурів, які отримували знежирений раціон або раціон з ВОСО, достовірно зростає ступінь дисбіозу.

Таблиця 10

Вплив жирового харчування на ступінь дисбіозу ($x \pm Sx$) в нирках щурів
(контроль = $1,0 \pm 0,15$)

№№	Групи	Ступінь дисбіозу, од.
1	ЗЖР	$1,30 \pm 0,19$; $p > 0,05$
2	Пальмова олія 15 %	$3,50 \pm 0,39$; $p < 0,01$
3	Пальмова олія 20 %	$2,17 \pm 0,40$; $p < 0,01$
4	Вершкове масло 20 %	$1,96 \pm 0,27$; $p < 0,05$
5	ВОСО 15 %	$1,13 \pm 0,16$; $p > 0,05$
6	Метаболічний синдром	$2,24 \pm 0,25$; $p < 0,01$
7	Стеатогепатит	$1,65 \pm 0,20$; $p < 0,05$
8	ТСО	$2,04 \pm 0,19$; $p < 0,05$

Примітка. p – порівнюючи з контрольною групою ($1,0 \pm 0,15$ од.).

Отримані дані дають підстави рекомендувати для використання в харчуванні високоолеїнову соняшкову олію, яка не має негативного впливу на нирки. Цей раціон не сприяє розвитку ознак дисбіозу як основної патогенетичної ланки формування порушень за умови високожирових раціонів.

Порівняльна ренопротекторна ефективність поліфункціональних антидисбіотичних засобів

Матеріали наших досліджень переконливо свідчать про можливу значущість дисбіотичних факторів у патогенезі хронічних захворювань нирок (Гоженко А.І. і др., 2016; Левицкий А.П. і др., 2016, 2017, 2019, 2020). Причинами цього є те, що нирки беруть участь в антибактеріальному захисті організму, здійснюючи екскрецію бактерій із кровоносного русла, про що свідчить наявність бактеріурії (Луппова І. і др., 2009; Халиуллина С.В. і др., 2003; Косарева П.В. і др., 2009), а також виводять із організму різноманітні бактеріальні токсини, які мають молекулярну масу менше 50 тис. Да (Гоженко А.І., Хамініч А.В., 2010). Можливо, саме цим пояснюється значний рівень у нирках антимікробного ферменту лізоциму, який зв'язує кишковий ендотоксин ліпополісахарид (Левашов П.А. і др., 2019), що є фізіологічною мірою пристосування органа, який виконує важливі функції у регуляції мікробіому в організмі.

Нами встановлено, що в усіх випадках порушень з проявами нефропатії, які виникали після введення різних патогенів або за умови порушення фізіологічних норм жирового харчування зазвичай виявляється розвиток дисбіозу в нирках і дисбіотичного синдрому в організмі (Хуснутдинова Л.М., 2006; Левицкий А.П., 2019). Найважливішим молекулярним фактором дисбіотичного синдрому є

ліпополісахарид, який утворюють грамнегативні бактерії і який володіє найвищою прозапальною активністю (Levitsky A.P. et al., 2017).

Для профілактики і лікування дисбіотичного синдрому, результатом якого є порушення аж до виникнення поліорганної недостатності, що проявляється локальними ураженнями органів, зокрема нирок, нами запропоновано використовувати антидисбіотичні препарати, до яких відносяться про- і пребіотики або їх комбінації (Левицкий А.П. и др., 2018). Однак, про- і пребіотики, які нормалізують мікробіом, все ж не усувають інші фактори патогенезу дисбіотичного синдрому, зокрема, недостатності кишкового бар'єра, зниження надалі рівня антимікробної функції печінки, наявності вторинного імунодефіциту (Левицкий А.П., 2019). Тому останнім часом для профілактики і лікування дисбіотичного синдрому запропоновано використовувати поліфункціональні антидисбіотичні засоби (ПФАДЗ), до складу яких, крім пребіотиків, входять антиоксиданти, мембранопротектори, гепатопротектори, імуностимулятори і ЛПС-інактивуючі фактори (Левицкий А.П. и др., 2018), що впливають на інші складові патогенезу.

У лабораторії проф. А.П. Левицького розроблені таблетовані препарати ПФАДЗ: квертулін, леквін, лекасил, лізоцим-форте, до складу яких входять пребіотик інулін, біофлавоноїд кверцетин, мембранопротектор лецитин, антимікробний фактор лізоцим, що здатні впливати на весь спектр патофізіологічних механізмів, а композиційну основу становить цитрат кальцію, який до того ще й володіє пребіотичними властивостями. Перелік цих препаратів наведений у табл. 11. Усі вони мають дозвіл МОЗ України на використання в якості профілактичних засобів.

Таблиця 11

Характеристика таблетованих форм поліфункціональних антидисбіотичних засобів

Назва ПФАДЗ	Склад таблетки 600 мг	Нормативна документація
Квертулін	Кверцетин – 10 мг Вітамін С – 5 мг Інулін – 300 мг Цитрат Са – 280 мг	ТУ У 10.8-13903778-040:2012 Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/44484 від 17.05.2012
Леквін	Лецитин соняшниковий – 200 мг Кверцетин – 5 мг Вітамін С – 5 мг; Інулін – 180 мг Цитрат Са – 120 мг	ТУ У 10.8-37420386-003:2016 Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/8400 від 21.03.2016
Лекасил	Лецитин соняшниковий – 150 мг Макуха розторопші – 120 мг Інулін – 140 мг Цитрат Са – 110 мг	ТУ У 10.8-37420386-005:2017 Висновок МОЗУ № 602-123-20/12102 від 25.04.2017
Лізоцим-форте	Лізоцим – 10 мг; Кверцетин – 5 мг Вітамін С – 5 мг; Інулін – 190 мг Желатин – 100 мг Цитрат Са – 200 мг	ТУ У 10.8-37420386-004:2016 Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/5734 від 22.12.2016

На підставі експериментальних даних про значення в розвитку дисбіотичного синдрому стоматогенних факторів, зумовлених наявністю орального дисбактеріозу, порушенням бар'єрної функції слизової оболонки порожнини рота і відсутністю на шляху оральних бактерій та їх токсинів печінкового бар'єра, які сформують значний потік мікроорганізмів, при дисбактеріозі було запропоновано використовувати препарати ПФАДЗ у вигляді мукозо-адгезивних гелів. До складу таких гелів входять усі ті антидисбіотичні субстанції, що і до складу таблетованих форм, але з меншою кількістю цитрату кальцію і наявністю гелеутворювальної речовини – карбоксиметилцелюлози (у вигляді Na-солі).

У лабораторії проф. А.П. Левицького було розроблено більше 10 гелевих форм ПФАДЗ: «Квертулін», «Леквін», «Біотрит», «Виноградний», «Лізоцим», «Біотрит-Дента», «Остеовіт» та ін. (табл. 12). На всі ці засоби отримано дозвіл МОЗ України на використання в якості профілактичних засобів у стоматології.

Таблиця 12

Характеристика гелевих форм поліфункціональних антидисбіотичних засобів

Назва ПФАДЗ	Склад гелю на 1 мл	Нормативна документація
Квертулін	Кверцетин – 5 мг Вітамін С – 3 мг Інулін – 20 мг Цитрат Са – 5 мг Екстракт м'яти 10 % – 0,1 мл Бензоат натрію – 10 мг Na-КМЦ – 40 мг	ТУ У 20.4-13903778-032:2012 РЦ У 20.4-13903778-032/1:2012 Висновок МОЗУ № 05.03.02-07/5025 від 05.02.2013
Біотрит	Сок з паростків пшениці – 0,2 мл Вітамін С – 3 мг Інулін – 20 мг Цитрат Са – 5 мг Екстракт м'яти 10 % – 0,1 мл Бензоат натрію – 10 мг Na-КМЦ – 40 мг	ТУ У 20.4-13903778-032:2012 РЦ У 20.4-13903778-032/4:2014 Висновок МОЗУ № 05.03.02-07/43417 від 03.07.2014
Дубовий	Екстракт «Дубовий» – 0,2 мл Екстракт м'яти 10 % – 0,1 мл Бензоат натрію – 20 мг Na-КМЦ – 40 мг	ТУ У 10.8-13903778-032:2012 РЦ У 20.4-13903779-032/13:2017 Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/11705 від 20.04.2017

Ще одна форма стоматотропних препаратів ПФАДЗ у вигляді зубних еліксирів і екстрактів була запропонована в лабораторії проф. А. П. Левицького: зубні еліксири «Біодент-3», «Лізодент», «Лізомукоїд», «Грейпфрутовий», «Апельсиновий» та інші, екстракти «Виноградний», «Дубовий» (табл. 13). На всі ці засоби отримано дозвіл МОЗ України на використання для профілактики стоматологічних захворювань (Гоженко А.И. и др., 2016).

Характеристика рослинних екстрактів

Екстракт	Джерело і вміст сухих речовин	Нормативна документація
Дубовий	Дерешина дуба Сухі речовини – 6,35 %	ТУ У 15.8-19412998-004:2011 Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/88169 від 01.09.2011 Виробник ТОВ «Серсіаль» (Україна)
Виноградний	Вичавки винограду «Одеський чорний» Сухі речовини – 5,0 %	Лабораторний зразок Виробник ТОВ «Біохімтех» (м. Одеса)

Порівняльна ефективність впливу вищеперерахованих ПФАДЗ на стан функціонально-біохімічного стану нирок за умови моделювання нефропатії наведена в табл. 14–17.

Зокрема, у табл. 14 показано вплив ПФАДЗ на активність лізоциму, яка завжди знижується за умови дії різних патогенів, а після застосування ПФАДЗ зазвичай підвищується. Ця здатність підвищувати активність лізоциму названа нами «лізоцимвідновлювальна активність» (ЛВА).

Таблиця 14

Лізоцимвідновлювальна активність (ЛВА) різних АДЗ у нирках

АДЗ	Сумарна доза, г/кг	Патологія	ЛВА, Δ%
Квертулін	4,2	Токсичний гепатит	24,4
Леквін	4,2	Токсичний гепатит	15,9
Леквін	6,0	НАСГ	7,1
Лізоцим	0,6	НАСГ	5,3
Квертулін-гель	3,0	ДС	25,5
Квертулін-гель	12,5	ТСО	89,9
Біотрит-гель	12,5	ТСО	80,9
Біотрит-гель	19,0	ІД	76,9
Виноградний гель	19,0	ІД	38,5
«Виноградний» екстракт	2,0	МС	24,0
«Дубовий» екстракт	2,0	МС	39,3

Як видно з наведених даних, усі використані нами антидисбіотичні засоби (таблетовані, гелеві форми й екстракти) мають здатність відновлювати активність лізоциму в нирках, передусім, що важливо, це стоматотропні форми (гелі й екстракти). З таблетованих форм ПФАДЗ найбільш ефективним виявився Квертулін, з гелевих форм – також Квертулін, а з екстрактів – «Дубовий».

Після перерахунку відсотка підвищення активності лізоциму на 1 г ПФАДЗ (питома ЛВА) виявилось, що найбільш активним є Лізоцим-форте, потім Квертулін (рис. 8).

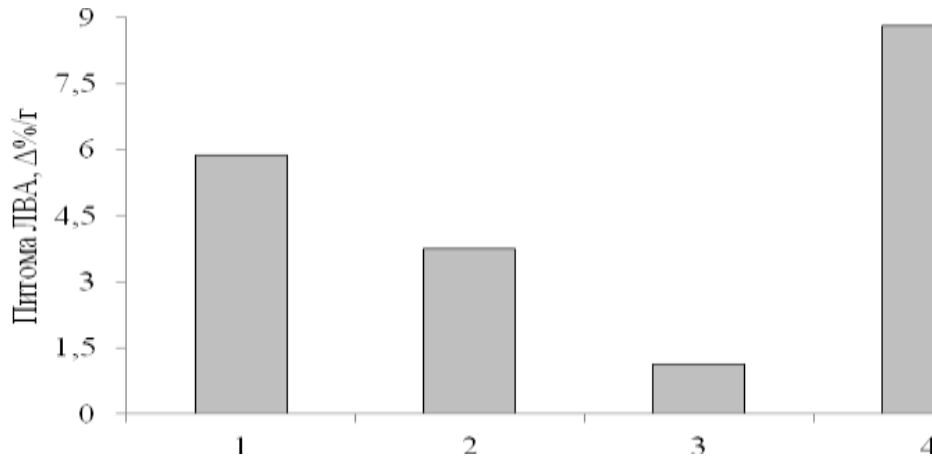


Рис. 8. Питома лізоцимвідновлювальна активність (ЛВА) різних АДЗ (таблетовані форми) у нирках: 1 – Квертулін (токсичний гепатит); 2 – Леквін (токсичний гепатит); 3 – Леквін (НАСГ); 4 – Лізоцим (НАСГ); НАСГ – неалкогольний стеатогепатит.

Після застосування гелевих форм ПФАДЗ найбільш ефективним виявився Квертулін, причому як за умови дисбіотичного синдрому, так і за умови оральних аплікацій термопероксидної соняшникової олії (рис. 9). Тобто використання Лізоцим-форте виконує замісну роль, тоді як квертулін, найімовірніше, виявляє свою дію за рахунок антиоксидантної активності.

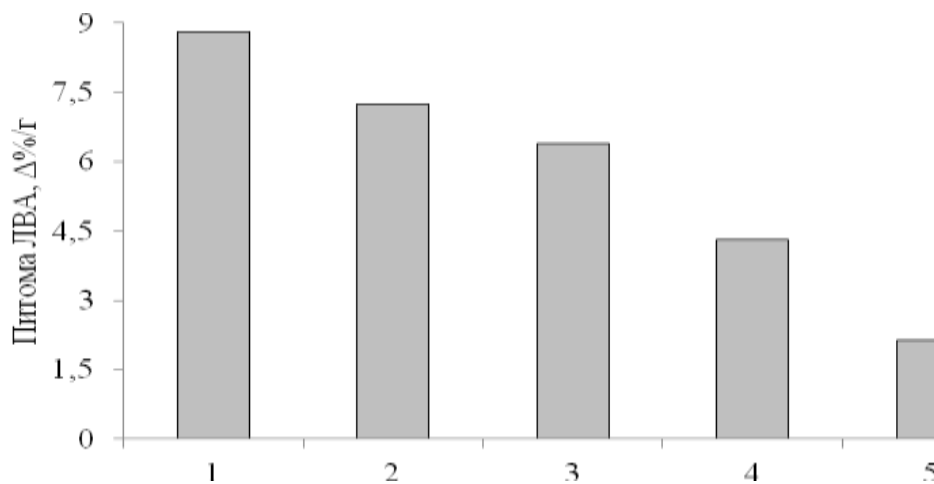


Рис. 9. Питома лізоцимвідновлювальна активність (ЛВА) різних АДЗ (мукозодгезивні гелі) у нирках: 1 – Квертулін-гель (ДС); 2 – Квертулін-гель (ТСО); 3 – Біотрит-гель (ТСО); 4 – Біотрит-гель (ІД); 5 – Виноградний гель (ІД).

Вищенаведені дані дали нам висловити припущення, що в даних експериментах у нирках можуть мати місце ознаки запалення, які можуть блокуватися запропонованими нами препаратами.

Слід зазначити, що застосування рослинних екстрактів («Виноградний» і «Дубовий») у щурів з метаболічним синдромом показало високу ефективність цих засобів, передусім екстракту «Дубовий» (рис. 10), що також може бути результатом їх антиоксидантної дії.

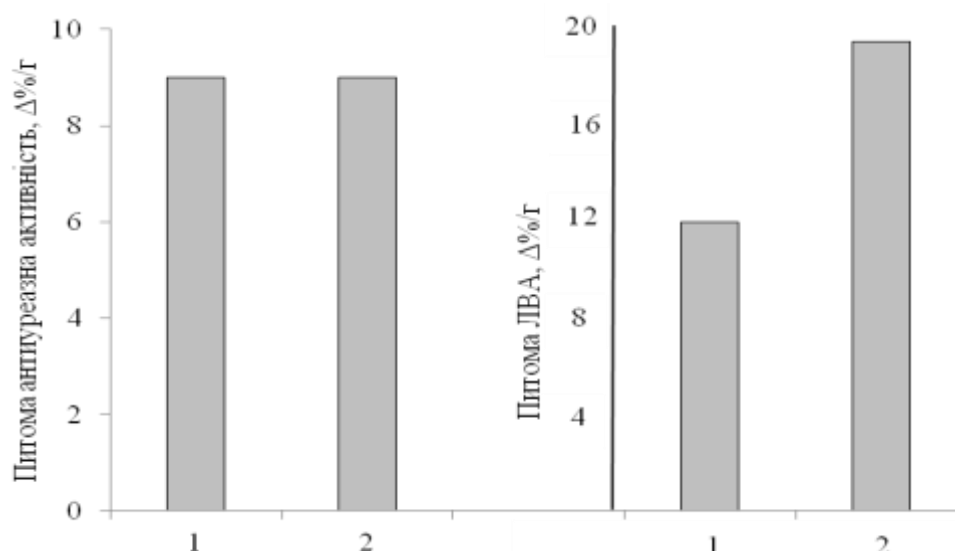


Рис. 10. Питома антиуреазна і питома лізоцимвідновлювальна (ЛВА) активність різних АДЗ (екстракти) у нирках щурів з метаболічним синдромом: 1 – «Виноградний»; 2 – «Дубовий»)

У табл. 15 наведені результати визначення впливу ПФАДЗ на активність біохімічного маркера запалення ферменту еластази. З цих даних видно, що з таблетованих форм однакову високу активність (відсоток зниження рівня еластази) показали Квертулін і Леквін, а з гелевих форм також Квертулін. Після перерахунку антиеластазної активності на 1 г ПФАДЗ найбільш ефективним виявився Лізоцим-форте (рис. 11), а серед гелевих форм – «Квертулін» у щурів з дисбіотичним синдромом.

Таблиця 15

Антизапальна (за еластазою) активність (АЕА) різних АДЗ у нирках

АДЗ	Сумарна доза, г/кг	Патологія	АЕА, Δ%
Квертулін	4,2	Токсичний гепатит	26,5
Леквін	4,2	Токсичний гепатит	26,5
Леквін	6,0	НАСГ	13,4
Лізоцим	0,6	НАСГ	13,4
Квертулін-гель	3,0	ДС	49,4
Квертулін-гель	12,5	ТСО	13,8
Біотрит-гель	12,5	ТСО	11,8
Біотрит-гель	19,0	ІД	10,2
Виноградний гель	19,0	ІД	12,2
«Виноградний» екстракт	2,0	МС	18,1
«Дубовий» екстракт	2,0	МС	15,7

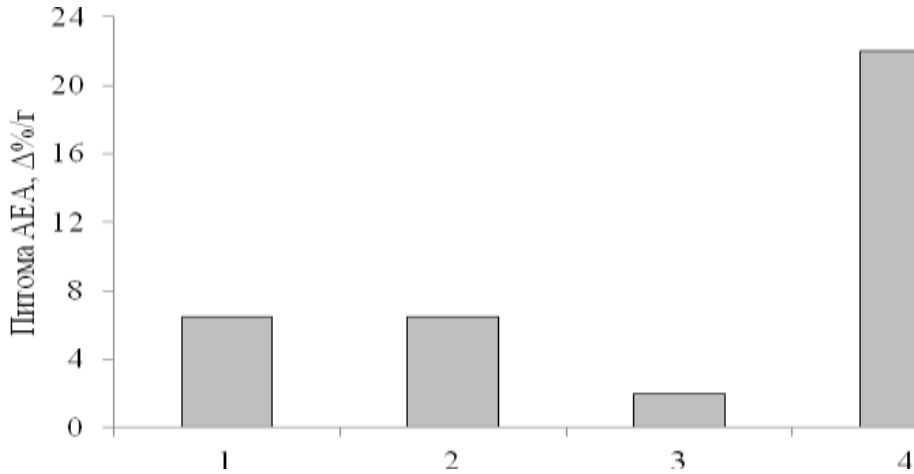


Рис. 11. Питома антизапальна (антиеластазна) активність (АЕА) таблетованих форм АДЗ у нирках: 1 – Квертулін (токсичний гепатит); 2 – Леквін (токсичний гепатит); 3 – Леквін (НАСГ); 4 – Лізоцим (НАСГ); НАСГ – неалкогольний стеатогепатит.

Отже, на основі вищенаведених даних можна вважати, що терапевтичні ефекти використаних препаратів насамперед базуються на їх антиоксидантній активності. Однак у щурів, яким робили оральні аплікації ТСО, його ефективність була майже в 10 разів менше (рис. 12).

Передусім це підтвердили дані при перерахунку на 1 г ПФАДЗ.

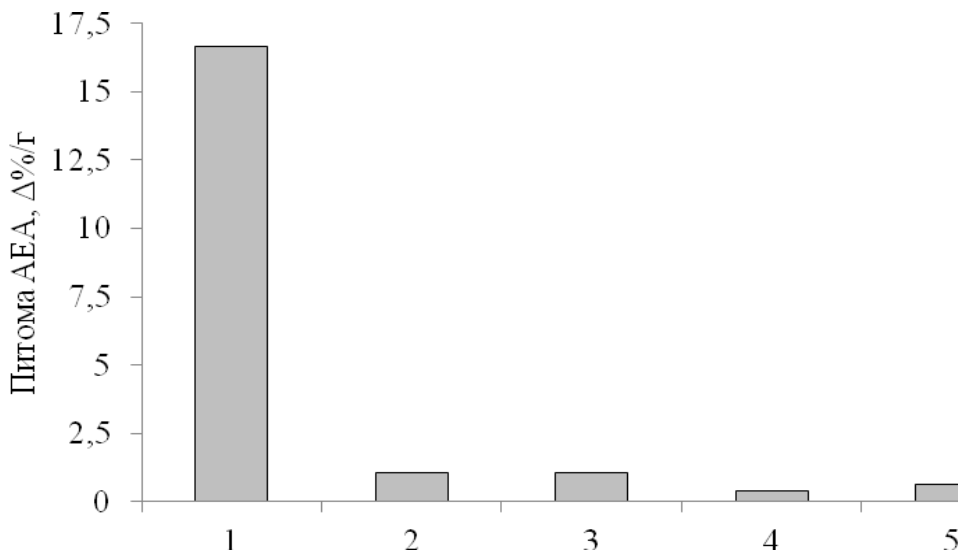


Рис. 12. Питома антиеластазна активність (АЕА) різних АДЗ (мукозо-адгезивні гелі) у нирках: 1 – Квертулін-гель (ДС); 2 – Квертулін-гель (ТСО); 3 – Біотрит-гель (ТСО); 4 – Біотрит-гель (ІД); 5 – Виноградний гель (ІД). (ДС – дисбіотичний синдром. ТСО – термопероксидна соняшникова олія. ІД – імунодефіцит)

У табл. 16 наведені результати визначення рівня другого біохімічного маркера запалення, малонового діальдегіду, уміст якого в нирках зазвичай підвищується за умови розвитку нефропатії. Оскільки саме процеси перекисного окиснення ліпідів,

напевне, є тими, що викликають основні порушення у нирках, що підтверджується збільшенням концентрації малонового діальдегіду. Логічно, що блокада перекисного окиснення ліпідів є основним механізмом дії ПФАДЗ та є основою терапевтичних ефектів.

Таблиця 16

Антизапальна (по МДА) активність ($A_{\text{МДАА}}$) різних АДЗ у нирках

АДЗ	Сумарна доза, г/кг	Патологія	$A_{\text{МДАА}}, \Delta\%$
Квертулін	4,2	Токсичний гепатит	31,1
Леквін	4,2	Токсичний гепатит	19,3
Леквін	6,0	НАСГ	18,7
Лізоцим	0,6	НАСГ	20,2
Квертулін-гель	3,0	ДС	11,5
Квертулін-гель	12,5	ТСО	25,4
Біотрит-гель	12,5	ТСО	25,0
Біотрит-гель	19,0	ІД	7,8
Виноградний гель	19,0	ІД	7,6
«Виноградний» екстракт	2,0	МС	21,7
«Дубовий» екстракт	2,0	МС	42,8

З цих даних видно, що найбільш ефективним виявився Квертулін, серед гелевих форм – «Квертулін» і «Біотрит», а з екстрактів – «Дубовий». Однак за питомою активністю серед таблетованих форм ПФАДЗ найбільш ефективним виявився Лізоцим (рис. 13), а серед гелевих форм – «Квертулін» (рис. 14). З екстрактів найбільш ефективним виявився «Дубовий» (рис. 15).

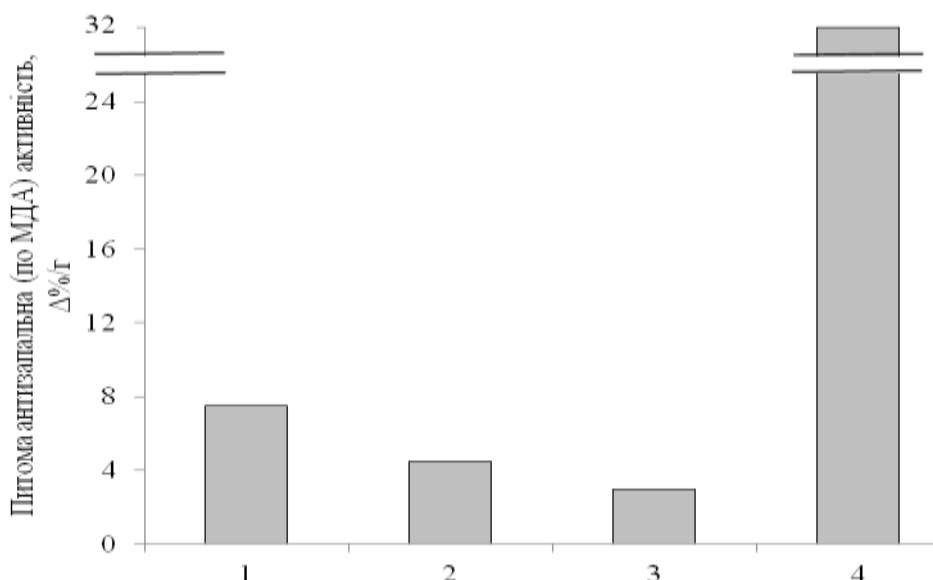


Рис. 13. Питома антизапальна активність (за МДА) таблетованих форм АДЗ у нирках: 1 – Квертулін (токсичний гепатит); 2 – Леквін (токсичний гепатит); 3 – Леквін (НАСГ); 4 – Лізоцим (НАСГ); (НАСГ – неалкогольний стеатогепатит).

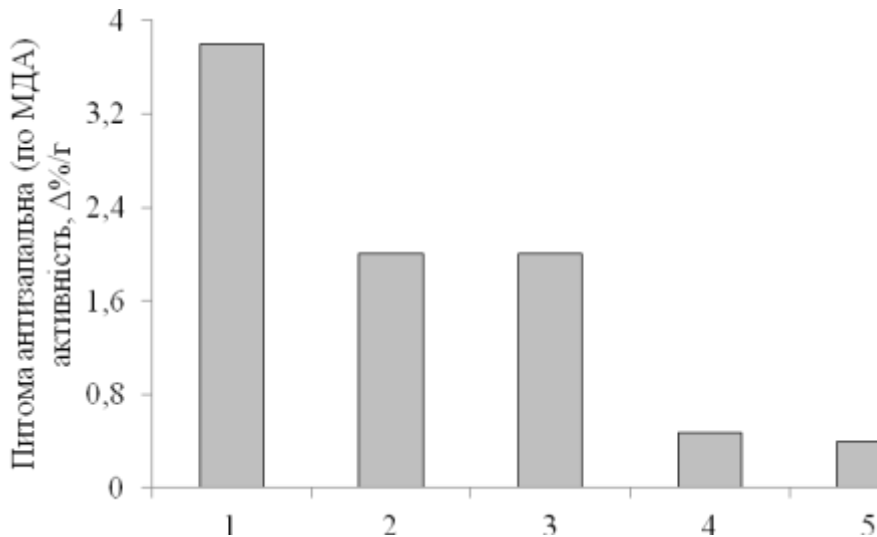


Рис. 14. Питома антизапальна (за МДА) активність різних АДЗ (мукозо-адгезивні гелі) у нирках: 1 – Квертулін-гель (ДС); 2 – Квертулін-гель (ТСО); 3 – Біотрит-гель (ТСО); 4 – Біотрит-гель (ІД); 5 – Виноградний гель (ІД).

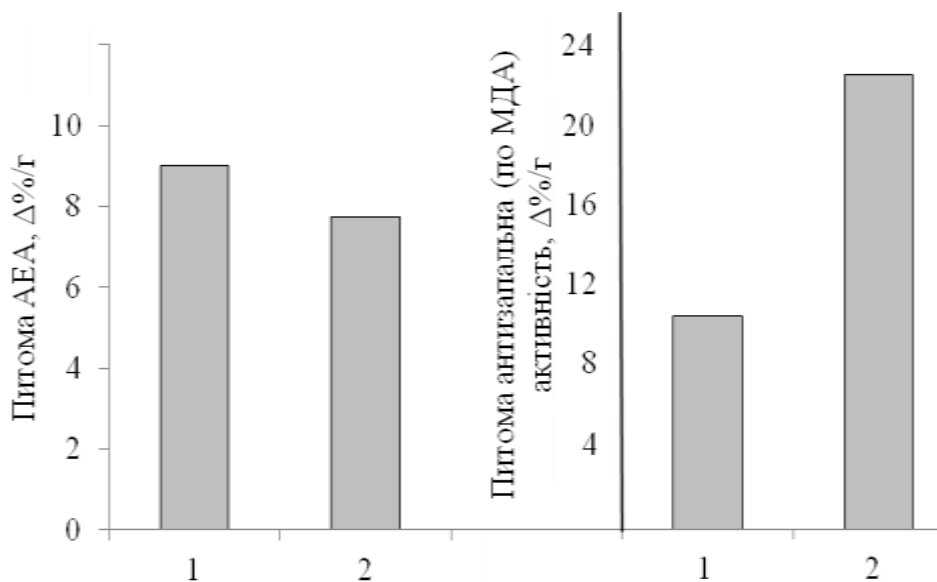


Рис. 15. Питома антизапальна (за еластазою, АЕА і МДА) активність різних АДЗ (екстракти) у нирках щурів з метаболічним синдромом: 1 – Виноградний; 2 – Дубовий.

Важливим для клінічної практики є і те, що мукозально-адгезивні гелі виявляють високу антизапальну дію, що значно розширює терапевтичні можливості щодо корекції патологічних процесів у нирках.

У табл. 17 наведені результати визначення активності уреаз, яка є біохімічним маркером бактеріального обсіменіння – основного механізму порушення в нирках за умови вивчених нами експериментальних моделей. З цих даних видно, що усі ПФАДЗ знижують у нирках активність уреаз, причому серед таблетованих форм більш ефективним виявився Леквін, серед гелевих форм – «Виноградний», а екстракти були однаковими за цим показником.

Антибактеріальна (по уреазі) активність (АУА) різних АДЗ у нирках

АДЗ	Сумарна доза, г/кг	Патологія	АУА, Δ%
Квертулін	4,2	Токсичний гепатит	12,9
Леквін	4,2	Токсичний гепатит	11,4
Леквін	6,0	НАСГ	33,9
Лізоцим	0,6	НАСГ	28,8
Квертулін-гель	3,0	ДС	20,0
Квертулін-гель	12,5	ТСО	13,3
Біотрит-гель	12,5	ТСО	10,8
Біотрит-гель	19,0	ІД	20,0
Виноградний гель	19,0	ІД	60,0
«Виноградний» екстракт	2,0	МС	18,2
«Дубовий» екстракт	2,0	МС	18,2

Слід звернути увагу на те, що після перерахунку на 1 г засобу серед таблетованих форм найбільш ефективним виявився Лізоцим (рис. 16), а серед гелевих форм – «Квертулін» (рис. 17). Гель «Біотрит» показав високу антиуреазну активність у щурів з імунодефіцитом. Різниця в ефективності зумовлена особливостями патогенезу нефропатії за різних експериментальних моделей.

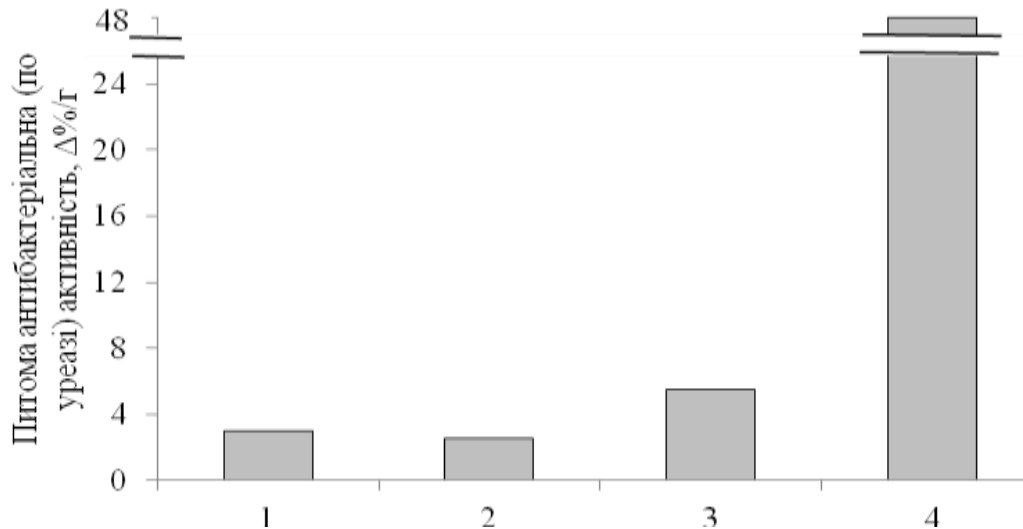


Рис. 16. Питома антибактеріальна (за уреазою) активність (АУА) різних АДЗ (таблетовані форми) у нирках: 1 – Квертулін (токсичний гепатит); 2 – Леквін (токсичний гепатит); 3 – Леквін (НАСГ); 4 – Лізоцим (НАСГ); НАСГ – неалкогольний стеатогепатит.

Отже, проведене нами порівняльне дослідження лікувально-профілактичної дії різних за складом і формою ПФАДЗ дає підстави рекомендувати для подальшого клінічного застосування у хворих з нефропатіями: з таблетованих форм – «Лізоцим-форте», з гелевих форм – «Квертулін», а з екстрактів – «Дубовий».

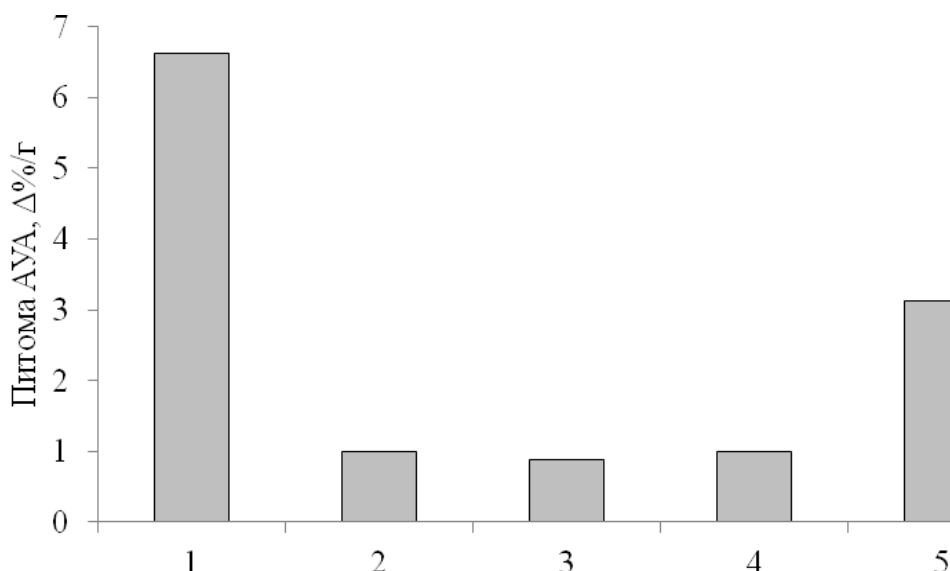


Рис. 17. Питома антиурезна активність (АУА) різних АДЗ (мукозо-адгезивні гелі) у нирках: 1 – Квертулін-гель (ДС); 2 – Квертулін-гель (ТСО); 3 – Біотрит-гель (ТСО); 4 – Біотрит-гель (ІД); 5 – Виноградний гель (ІД).

Усі ці засоби виробляються в Україні фірмою НВА «Одеська біотехнологія» у співпраці з ТОВ «Біохімтех» (Одеса, Україна).

Отримані нами експериментальні дані мають принципове значення. Передусім вони вказують на те, що в нирках виникають порушення внаслідок непрямой нейротропної дії етіологічних чинників. До того ж, таким ефектом володіють компоненти харчових раціонів, передусім за умови збільшення кількості жирів та з урахуванням їх складу, насамперед за наявності переокиснених жирів. Це зайвий раз підкреслює необхідність врахування таких нейротропних наслідків у високожирових раціонах.

Треба зазначити, що збільшення жирів та змін їх складу в раціонах має відмінності від звичних. По суті, це антропогенно індукована ситуація, за якої наявні біохімічні механізми адаптації є недостатніми для забезпечення нормального перебігу метаболізму в організмі людини. Важливо, що ці особливості харчування практично не розглядаються як негативні чинники, що впливають на метаболізм в органах.

Також, результати наших досліджень свідчать про те, що у розвитку таких порушень у нирках принаймні можуть брати участь два основних механізми – прямої та непрямой дії. До прямої дії слід віднести здебільшого прооксидантні ефекти, які індукують процеси перекисного окиснення ліпідів, за яких вільнорадикальні процеси виступають як тригери, ушкоджуючи клітинні структури, насамперед мембрани – від цитоплазматичної до мітохондріальної. Не меншими, а навіть більшими патогенетичними наслідками супроводжуються вторинні патогенетичні механізми. Отримані нами дані свідчать про те, що такими механізмами є дисбіотичні.

Дисбіоз має як системні, так і органні прояви, зокрема ниркові. Про стан дисбіозу та його ступінь ми робили висновок за індексом дисбіозу (за А.П.

Левицьким), який прораховували за співвідношенням між активністю уреазі з лізоцимом. Уреаза притаманна лише мікроорганізмам і тому її наявність, а тим більше збільшення, вказують на присутність останніх. Ми визначили, що в багатьох експериментальних моделях у нирках зростає уреазі, тобто має місце мікробне обсіменіння. Те, що мікроорганізми містяться в крові та окремих органах, навіть у фізіологічному стані, стало надбанням нашої уяви щодо мікробіому людини.

Слід зазначити, що і раніше припускали, що в нирки можуть потрапляти мікроорганізми, а отже, визнавали, що їх надходження в нирку, яке призводить до пієлонефриту, відбувається гематогенним шляхом. Однак, це припускали лише у разі розвитку пієлонефриту, тобто запального процесу.

Нами показано, що і в здорових нирках виявляється уреазі, тобто в них присутні мікроорганізми. Щодо цього, ми підтримуємо думку деяких авторів про те, що у фізіологічних умовах нирки видаляють з організму мікроорганізми, причому без виникнення патології нирок у вигляді пієло- чи гломерулонефриту.

Додатковим підтвердженням участі нирок у забезпеченні мікробіому є висока (найбільша!) активність лізоциму в нирках здорових тварин. Враховуючи, що основна функція лізоциму – це антимікробний захист, можна вважати, що його наявність та активність у нирках потрібна для їх захисту від постійного надходження мікроорганізмів до нирок. Але у разі порушення балансу між мікроорганізмами та захистом від них за рахунок передусім збільшення надходження бактерій у нирки, про що свідчить підвищення активності уреазі та зменшення активності лізоциму, у нирках збільшується коефіцієнт дисбіозу.

Ми встановили, що дисбіоз виявляється у всіх експериментальних тварин з порушенням раціону харчування. Як наслідок, розвиток дисбіозу у всіх випадках супроводжується ознаками запалення, про розвиток якого ми робили висновок за збільшенням активності у нирках еластази – ферменту, якого найбільше у нейтрофілах. Кількість останніх завжди збільшується під час запалення внаслідок лейкоцитарної інфільтрації.

Ініціація запалення починається з первинної альтерації, у розвитку якої можуть брати участь різні механізми, але завжди значущими є механізми вільнорадикального ушкодження. Маркером наявності останніх зазвичай є МДА, кількість якого збільшувалася при всіх ушкодженнях нирок у наших дослідженнях.

Слід відзначити, що дисбіоз виникає внаслідок надходження мікроорганізмів зазвичай з кишечника і ротової порожнини. Наші дослідження свідчать про те, що негативний вплив вивчених нами різноманітних факторів на слизову оболонку ротової порожнини щурів за умови оральних аплікацій призводило до появи ознак дисбіозу в крові та нирках. Враховуючи, що такий потік мікроорганізмів притаманний стоматогенній патології, яка дуже часто трапляється, потрібно враховувати можливість розвитку дисбактеріємії й надалі – дисбіозу, що може спостерігатися в різних органах, зокрема в нирках.

Враховуючи, що в сучасній медицині постійно зростає застосування антибіотиків, повністю зрозумілим є виникнення дисбактеріємія в кишечнику з подальшим дисбіозом. Тим більше, що такі ж процеси відбуваються у разі порушення раціонів харчування, зокрема зі збільшенням частки жирів, насамперед з високим вмістом пальмітинової кислоти та з підвищеною кількістю окислених

форм. Це збільшує надходження у портальний кровообіг мікроорганізмів, ЛПС, які в нормі значною мірою видаляються печінкою. Водночас щоразу більший потік мікроорганізмів у поєднанні з негативною дією на печінку високожирових раціонів харчування знижують захисну функцію печінки. Як наслідок, бар'єрна функція зменшується, і патогенний потік мікроорганізмів та ЛПС, а також інших кишкових токсинів, надходить до системного кровообігу. Це призводить до залучення у процес системного дисбіозу та запалення інших органів і нирок, в яких збільшується кількість мікроорганізмів, тобто виникає дисбіоз та ознаки запалення.

Треба зазначити, що ці порушення не завжди досягають ступеня, коли проявляється зменшення функціональних можливостей і виникають клінічні ознаки ниркової недостатності.

На нашу думку, такі метаболічні та дисбіотично індуковані порушення у нирках водночас мають важливе значення, оскільки сприяють прогресуванню хвороби нирок. Адже на сьогодні, окрім гіперфільтрації, невідомо інших патофізіологічних механізмів, які б сприяли прогресуванню хронічної хвороби нирок. Хоча відомо, що ця патологія невпинно прогресує з переходом у хронічну ниркову недостатність. При вивчених нами на експериментальних моделях порушення в нирках не досягають появи ниркової недостатності, про що можна судити за рівнем креатиніну. Термін спостереження в експериментах був досить коротким, тоді як при ниркових хворобах – досить тривалий, і постійні патогенні впливи за типом дисбіозу чи порушень харчування, впливають на нирки впродовж багатьох років.

Ще більш цікавим є припущення, що ці негативні впливи на нирку можуть бути важливою причиною, відомою як інволюція з віком. Як відомо, після 70 років у багатьох людей виявляється зменшення нефронів практично вдвічі, причому вони можуть не мати нефрологічної патології. Дотепер невідомо, що є причиною такої повільної дії загибелі майже половини нефронів. Однак, саме наші дані щодо впливу на нирки дисбіозу та високожирових раціонів харчування вказують на їх участь у віковій інволюції нирок.

Тобто профілактика та лікування стоматогенного і кишкового дисбіозу сприяють зменшенню нефротропічної їх дії, що передусім важливо за хронічної хвороби нирок та у людей літнього віку зокрема. Тим більше, як свідчать отримані нами дані, лікувально-профілактичні засоби при цьому базуються на корекції раціонів харчування, а також використання низки препаратів, які зменшують дисбіотичні порушення. Причому активними діючими компонентами можуть бути запропоновані нами препарати, що включають рослинні компоненти, передусім ті, які мають антиоксидантні властивості.

Узагальнюючи, треба зазначити, що порушення, що виникають в організмі людини внаслідок використання антропогенно змінених продуктів харчування, у нашому дослідженні жирового раціону харчування є важливою причиною негативного впливу на здоров'я людини. Частина цих порушень є наслідком дисбіозу, тому вони вимагають цілеспрямованої корекції, що позитивно впливає на функціональні можливості нирок і стан здоров'я людини.

ВИСНОВКИ

На підставі експериментальних досліджень нефротоксичної дії різних патогенів і патологічних процесів виявлено дисбіотичний механізм розвитку запально-дистрофічних змін у нирках. Показані основні патофізіологічні зміни процесів у нирках та запропоновано використовувати поліфункціональні антидисбіотичні препарати, високоолеїнові жири і препарат ω -3 ПНЖК для їх профілактики і лікування.

1. Встановлено, що нирки володіють дуже високою активністю антимікробного ферменту лізоциму (нирки – $4390 \pm 210,3$ од/кг; печінка – $76,35 \pm 6,71$ од/кг; товста кишка – $50,43 \pm 11,17$ од/кг; щока – $286,1 \pm 13,52$ од/кг; сироватка крові – $106,2 \pm 11,51$; тонка кишка – $271,0 \pm 38,13$ од/кг; ясна – $173,4 \pm 8,53$ од/кг), який чутливо реагує зниженням рівня на різні патогенні і харчові впливи.

2. Виявлено підтвердження – найбільша висока антилізоцимна активність у кишкового ендотоксину – ліпополісахариду. За умови внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду, його антилізоцимна активність перевищила аналогічний показник для циклофосфану в 50 разів, а за умови оральної аплікації – у 500 разів. Порівнюючи антилізоцимну дію ліпополісахариду за умови оральної аплікації з аналогічним показником, який визначали застосовуючи гепатотоксикант гідразина сульфат, то ліпополісахарид її перевищує у 2,5 тисячі разів. Встановлено, що антилізоцимна дія інших патогенів може бути опосередкована їх впливом на грамнегативні бактерії з активацією бактеріолізису і утворенням ЛПС.

3. Доведено, що всі патогени підвищують у нирках рівень біохімічних маркерів запалення – активність еластази (здатність ліпополісахаридів – за умови в/очеревинного введення, в 140 разів перевищує аналогічний показник для гідразину сульфату, а здатність ЛПС – за умови оральної аплікації, підвищувати активність еластази в нирках в 3300 разів перевищує проеластазну активність гідразину сульфату) і вміст МДА (за умови введення ЛПС в/черевно його здатність підвищувати вміст малонового діальдегіду в нирках у 75 разів перевищувала аналогічний показник для гідразину сульфату, а за умови оральних аплікацій ліпополісахаридів перевищував цей показник для гідразину сульфату в 1600 разів), причому найбільш сильну дію виявив ЛПС, який за цим показником достовірно перевищував усі інші патогени.

4. Встановлено, що високожирове харчування з використанням високопальмітинових жирів (пальмової олії, вершкового масла) викликають у нирках зниження активності лізоциму (35,1%; 29,2%), підвищення активності еластази (27,9%; 42,6%) й уреазы (145,5%; 38,6%) та підвищення ступеня дисбіозу (3,50 од.; 1,96 од.).

5. Обґрунтовано доцільність використання в харчуванні високоолеїнових жирів (оливкової олії і високоолеїнової соняшникової олії для профілактики нефротропної дії жирових раціонів харчування. В експериментах доведено, що споживання високоолеїнових жирів не підвищує рівень головного маркера запалення – активності еластази в печінці, нирках і в слизовій оболонці тонкої кишки; не знижує, за винятком слизової оболонки тонкої кишки, антиоксидантного ферменту каталази; не викликає порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних систем чим знижує ризик оксидативних порушень в організмі.

6. Встановлено нефротоксичну дію термопероксидної соняшникової олії, що призводить до розвитку дисбіозу і запалення. Цьому можна запобігти, застосовуючи поліфункціональні антидисбіотичні засоби, які включають антиоксидантні речовини (квертулін, леквін, лекасил, лізоцим-форте).

7. Розроблено експериментальну модель авітамінозу F шляхом використання спеціальної дієти з вмістом кокосової олії.

8. Розроблено препарат – нефропротектор, з високим умістом усіх есенціальних поліненасичених жирних кислот, стабілізованих сумішшю жиророзчинних антиоксидантів (α -токоферолу і β -каротину) на основі високоолеїнової соняшникової олії – «Ліпосан-форте». Споживання препарату поліпшує жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові, оптимізуючи співвідношення ω -6/ ω -3, не виявляє прозапальну дію, не збільшує тканинну пероксидацію ліпідів і сприяє приросту маси у тварин.

9. Обґрунтовано доцільність використання різних за складом поліфункціональних антидисбіотичних засобів (Виноградний гель, «Виноградний» екстракт, «Дубовий» екстракт, фітогель «Біотит»), які включають біофлавоноїди з антиоксидантними властивостями для профілактики і лікування різних за генезом нефропатій.

10. Встановлена роль стоматогенного шляху в патогенезі нефропатій дисбіотичного генезу і розроблена їх стоматотропна профілактика шляхом оральних аплікацій антидисбіотичних мукозо-адгезивних фітогелів.

11. Запропонована та обґрунтована концепція постійного негативного впливу дисбіозу та високожирових раціонів на хронізацію ниркових хвороб та їх вікову інволюцію, що базується на результатах визначення дисбіозу в нирках, котрий виступає як важливий патогенетичний ланцюг цих процесів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується використовувати для визначення патогенної дії різних нефротоксикантів такі біохімічні показники тканин нирок: активність лізоциму (індикатор неспецифічного імунітету), активність еластази і вміст МДА (як показники запально-дистрофічних процесів), активність уреазы (індикатор бактеріального обсіменіння).

2. Для визначення стану дисбіозу в нирках рекомендовано використовувати ферментативний метод А. П. Левицького за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму.

3. Рекомендовано суттєво скоротити споживання високопальмітинових жирів (зокрема пальмової олії і вершкового масла) через їх нефротоксичний вплив і внаслідок розвитку дисбіозу та збільшити споживання високоолеїнових жирів (зокрема, високоолеїнової соняшникової олії).

4. Запропоновано для профілактики ураження нирок при споживанні термопероксидних жирів використовувати оральні аплікації антидисбіотичних фітогелів, зокрема фітогелі «Квертулін» і «Біотрит».

5. Для профілактики авітамінозу F рекомендовано використовувати препарат «Ліпосан-форте», який містить усі потрібні людині есенціальні поліненасичені жирні кислоти з високим умістом ω -3 ПНЖК та стабілізовані природними антиоксидантами.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Степан В. Т.**, Пустовойт І. П. Вплив фітопрепаратів на біохімічні показники нирок щурів з преднізолоновим імунodefіцитом. *Вісник морської медицини*. 2015. № 2(67). С. 87–93. (Проведення досліджень, статистична обробка даних, написання статті)
2. **Степан В. Т.**, Яринич М. Ф., Левицкий А. П. Влияние биологически активных веществ клюквы на биохимические показатели почек и мочевого пузыря крыс при стоматогенной эндотоксинемии. *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2016. 1 (43). С. 111–116. (Аналіз літературних джерел, проведення дослідження, підготовка статті до друку)
3. Гоженко А. И., **Степан В. Т.**, Яринич М. Ф., Пустовойт І. П. Ренопротекторное действие антидисбиотических средств при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите. *Вісник морської медицини*. 2016. № 1(70). С. 99–105. (Проведення експериментального дослідження, аналіз літературних даних, написання статті).
4. **Степан В. Т.** Развитие воспаления и дисбиоза в почках и стенке мочевого пузыря крыс при стоматогенной эндотоксинемии. *Вісник стоматології*. 2016. № 2(95). С. 6–9.
5. **Степан В. Т.** Ренопротекторное действие гепатопротекторов при гепатorenальном синдроме. *Вісник стоматології*. 2016. № 9(96). Спецвипуск. С. 15–19.
6. А. И. Гоженко, **В. Т. Степан**, М. Ф. Яринич, Пустовойт І. П. Ренопротекторное действие антидисбиотических средств при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите. *Фітоотерапія. Часопис*. 2016. № 2. С. 25–28. (Проведення експерименту, аналіз даних, написання статті).
7. Федорук О. С., **Степан В. Т.**, Гоженко А. І., Сидорчук Р. І. Сечовий синдром при гострих і хронічних гнійно-запальних захворюваннях іншої локалізації. *Український журнал хірургії*. 2017. 3 (34). С. 34–46. (Проведення літературного пошуку, дослідження та написання статті).
8. Sydoruk R., Fedoruk O., **Stepan V.**, Vladychenko K., Sydoruk L., Sydoruk I., Plehutsa O., Sydoruk A. Dynamic experimental study of acute kidney failure pathophysiology in abdominal sepsis. *Infection*. 2017. Vol. 45, Suppl. 1. P. S4. (Проведення дослідження, статистичної обробки отриманих даних та підготовка публікації до друку).
9. Федорук О. С., **Степан В. Т.**, Ілюк І. І. Вплив антибіотика на показники неспецифічного імунітету в нирках щурів з адреналіновим стресом. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Том 21, № 1 (81). С. 167–169. (Проведення експерименту, статистичної обробки отриманих даних та підготовка публікації до друку).
10. Levitsky, A. P.; Ostafiichuk, M. A.; Uspenskii, O. E.; Boris, G. Z.; Furdychko, A. I.; Ginzul, I. V.; Vasiuk, V. L.; **Stepan, V. T.**; Iarynich, M. F.; Stupak. E. P. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity. *Journal of Education, Health and Sport*, 2017, 7(8). P. 1070–1081. (Проведення експериментального дослідження, статистична обробка даних, обґрунтування отриманих результатів).
11. Levitsky A. P., Bocharov A. V., Furdychko A. I., **Stepan V. T.**, Vasyuk V. L. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis.

Journal of Education, Health and Sport. 2017. 7(3). P. 500–511. (Підготовка теоретичного підґрунтя, проведення експериментального дослідження та написання статті).

12. Levitsky A. P., Gozhenko A. I., **Stepan V. T.**, Jarynich M. F. Dysbiotic aspects of pathogenesis and antidysbiotic prophylactics of experimental nephropathy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(6): 1123–1136. (Проведення дослідження, аналіз та узагальнення даних, написання статті).

13. Pustovoyt I. P., Levitsky A. P., **Stepan V. T.** Anti-inflammatory action on kidneys of rats of the preparation of polyunsaturated fatty acids (PUFA). *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(11):525–531. (Проведення дослідження, аналіз отриманих даних та написання статті).

14. Sydoruk Ruslan, **Stepan Vasyly**, Plehutsa Oleksandr, Sydoruk Igor, Stepan Bogdan. Peculiarities of the formation of polyorganic dysfunction syndrome in experimental abdominal sepsis: kidney dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(11). P. 863–869. (Проведення експерименту, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних, підготовка статті до друку).

15. Гоженко А. І., Федорук О. С., Зайцев В. І., Ілюк І. І., Владиченко К. А., **Степан В. Т.**, Візнюк В. В. Морфо-функціональні зміни в нирках при нирковій недостатності (Огляд). *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2018. 1 (51). С. 32–37. (Проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних).

16. Левицкий А.П., Гоженко А.И., **Степан В.Т.**, Ярынич М.Ф. Дисбиотические аспекты патогенеза и дисбиотическая профилактика экспериментальных нефропатий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2018. 1 (51). С. 98–105. (Проведення експериментального дослідження, аналіз літературних даних, формування висновків, написання статті).

17. Левицкий А. П., **Степан В. Т.**, Пустовойт И. П. Состояние почек при высокожировом питании крыс. *Вісник морської медицини*. 2019. № 2(83). С. 97–104. (Проведення експериментального дослідження, аналіз та опрацювання отриманих даних, узагальнення результатів, написання статті).

18. **Степан В. Т.** Лікувально-профілактична дія мукозо-адгезивного гелю «Квертулін» на нирки щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії. *Вісник стоматології*. 2019. № 10 (спецвипуск). С. 34–37.

19. **Степан В. Т.** Вплив фітогелю «Дубовий» на стан нирок щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії. *Хірургія Донбасу*. 2019. т. 8, № 2. С. 50–55.

20. **Степан В. Т.**, Федорук О.С. Ренопротекторное действие мукозо-адгезивного фитогеля «Биотрит» у крыс, получавших оральные аппликации пероксицированного подсолнечного масла. *Georgian Medical News*. 2020. №1 (298). P. 144–147. (**Scopus**). (Проведення експериментального дослідження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).

21. Levitsky A. P., Selivanskaya I. A., **Stepan V. T.**, Pustovoyt P. I., Stepan B. T., Stepan N. A. Comparative effect of different pathogens on the condition of dysbiosis in rat kidneys. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(12). P. 32–39. (Проведення дослідження, аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).

22. Gozhenko A. I., Levitsky A. P., **Stepan V. T.**, Pustovoit I. P., Badiuk N. S., Maslyukov A. K. Advantages of high olein sunflower oil over palm oil according to biochemical research results. *Pharmacology OnLine*. 2020. Archives. 2. P. 293–301. (**Scopus**) (Проведення експерименту, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті).

23. **Stepan V. T.** Вплив оральних аплікацій фітогелю «Квертулін» на біохімічні показники стану нирок щурів з експериментальним дисбіотичним синдромом. *Буковинський медичний вісник*. 2020. т. 24, № 3(95). С. 102–107.

24. Levitsky A. P., **Stepan V. T.**, Pustovoit P. I. Comparative nephrotoxic effect on rats of different pathogens. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):212–218. (Проведення експерименту, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання статті).

25. **Stepan V. T.** Renoprotective action of mucosa-adhesive phytogel "Biotrit" in rats, treated with oral application peroxide sunflower oil. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. 10(11). P. 89–95.

26. **Stepan V. T.** Ренопротекторна дія фітопрепаратів при експериментальному метаболічному синдромі. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Т. 19, № 2(72). С. 46–53.

27. Gozhenko A. I., Levitsky A. P., **Stepan V. T.**, Selivanskaya I. A., Pustovoit I. P. Comparative nephroprotective efficiency of polyfunctional mucous-adhesive phytogels. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. 11(1). P. 24–32. (Проведення експериментального дослідження, аналіз літературних даних, написання статті).

28. **Stepan V. T.**, Fedoruk O. S., Badiuk N. S., Vasiuk V. L., Gozhenko A. I., Stepan V. T., Stepan N. A. Anti-dysbiotic and renoprotective action of plant remedies with metabolic syndrome. *Pharmacology OnLine; Archives*. 2021. vol.1. P. 96–105. (**Scopus**) (Проведення експерименту, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання статті).

29. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Томилина Т. В., Ступак Е. П., Васюк В. Л., Бочаров А. В., **Stepan V. T.**, Петренко А. А. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний: *методические рекомендации*. Одесса: КП ОГТ, 2016. 20 с. (Проведення статистичної обробки, аналіз отриманих результатів, підготовка частини рекомендацій).

30. Левицький А. П., Гоженко А. І., **Stepan V. T.**, Пустовойт І. П., Селіванська І. О., Бадюк Н. С., Степан Б. В. Біохімічні маркери запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів в нирках при експериментальній патології. *Методичні рекомендації*. Одеса, 2020. 17 с. (Проведення статистичної обробки та аналіз отриманих даних, підготовка частини рекомендацій).

31. Левицький А.П., Селіванська І.О., Лаїнська А.П., Марков А.В., Лабуш Ю.З., Пупін Т.І., Бочаров А.В., Петренко А.А., **Stepan V. T.** Профілактика патологічних ускладнень при споживанні термопероксидних олій і жировмісних продуктів. *Методичні рекомендації*. Одеса, 2020. 24 с. (Проведення статистичної обробки та аналіз отриманих результатів, підготовка частини рекомендацій).

32. Гоженко А. И., Пустовойт И. П., **Stepan V. T.** [и др.] Роль кишечного дисбиоза в патогенезе пиелонефрита: VII Национальный конгресс патофизиологов Украины с международной участю: «Патофизиология и фармация: шляхи інтеграції».

Харків, 5–7 жовтня, 2016. С. 62. (Проведення експерименту, статистична обробка, аналіз отриманих даних, підготовка тез).

33. Федорук О.С., **Степан В.Т.**, Ілюк І.І. та [ін.] Розвиток пієлонефриту у щурів за умов системної ендотоксинемії: Міжрегіональна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, сексопатології та андрології». Яремче, 12-13 жовтня, 2016. С. 205. (Проведення експерименту, статистична обробка даних, написання тез).

34. **Степан В.Т.**, Пустовойт І.П., Ярыныч М.Ф. Нефропротекторное действие антидисбиотических средств при экспериментальном иммунодефиците: Бюлл. XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого. Одесса, 2017. С. 333–334. (Проведення експерименту, статистична обробка, аналіз отриманих даних, підготовка тез).

35. Федорук О.С., **Степан В.Т.** Зміни показників неспецифічного імунітету в нирках щурів з адреналіновим стресом під впливом антибіотика: *98-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»*, 13, 15, 20 лютого 2017 р. м. Чернівці. С. 156. (Проведення експерименту, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).

36. Федорук О.С., **Степан В.Т.**, Зайцев В.І., Ілюк І.І. та [ін.] Сечовий синдром при запальних захворюваннях іншої локалізації: *99-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»*, 12, 14, 19 лютого 2018 р. м. Чернівці. С. 148-149. (Проведення досліджень, аналіз та статистична обробка даних).

37. **Степан В.Т.** Вплив фітопрепаратів на рівень маркерів запалення в нирках щурів з експериментальним імунodefіцитом: *100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»*, 11, 13, 18 лютого 2019 р. м. Чернівці. С. 226-227.

38. **Степан В.Т.** Вплив фітогелю «Дубовий» на стан нирок щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії: *101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»*, 10, 12, 17 лютого 2020 р. м. Чернівці. С. 204-205.

39. **Stepan V. T.** Effect of oral phytogel «Quertulin» application in case of biochemical indicators of renal condition in rats with experimental dysbiotic syndrome: *102-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету*, 08, 10, 15 лютого 2021 р. м. Чернівці. С.188-189.

АНОТАЦІЯ

Степан В. Т. Аліментарно-дистрофічні аспекти патогенезу і профілактики хронічних захворювань нирок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія (22 – Охорона здоров'я).

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Досліджено вплив дисбіотичних і аліментарних факторів на стан нирок за умови відтворення експериментальної патології й обґрунтовано доцільність використання поліфункціональних антидисбіотичних засобів для їх профілактики та лікування. На підставі експериментальних досліджень нефротоксичної дії різних патогенів виявлено дисбіотичний механізм розвитку запально-дистрофічних процесів у нирках і запропоновано використовувати поліфункціональні антидисбіотичні препарати, високоолеїнові жири й препарат ω -3 ПНЖК для їх профілактики і лікування.

Виявлено найбільш високу антилізоцимну активність ЛПС, який перевищує дію інших патогенів у сотні й тисячі разів. Усі патогени підвищують у нирках рівень біохімічних маркерів запалення, зокрема активність еластази і вміст МДА, причому найбільш сильну дію виявив ЛПС, який за цим показником перевищував усі інші патогени в сотні разів. Високожирове харчування з використанням високопальмітинових жирів викликають у нирках зниження активності лізоциму, підвищення активності еластази й уреазу, ступеня дисбіозу.

Обґрунтовано доцільність використання в харчуванні високоолеїнових жирів. Встановлено нефротоксичну дію термопероксидної соняшникової олії, що призводить до розвитку дисбіозу і запалення, яким можна запобігти, використовуючи поліфункціональні антидисбіотичні засоби. Розроблено експериментальну модель авітамінозу F шляхом використання спеціальної дієти з умістом кокосової олії. Розроблено препарат з умістом усіх есенціальних поліненасичених жирних кислот, стабілізованих сумішшю жиророзчинних антиоксидантів (α -токоферолу і β -каротину) на основі високоолеїнової соняшникової олії – «Ліпосан-форте».

Обґрунтовано доцільність використання різних за складом поліфункціональних антидисбіотичних засобів для профілактики і лікування різних за генезом нефропатій. Рекомендовано використовувати для визначення патогенної дії різних нефротоксикантів такі біохімічні показники тканин нирок: активність лізоциму (індикатор неспецифічного імунітету), активність еластази і вміст МДА (як показники запально-дистрофічних процесів), активність уреазу (індикатор бактеріального обсіменіння). Для визначення стану дисбіозу в нирках рекомендовано використовувати ферментативний метод за співвідношенням відносної активності уреазу і лізоциму.

Ключові слова: хронічні захворювання нирок, дисбіоз, антидисбіотичні засоби, жирове харчування.

АННОТАЦІЯ

Степан В. Т. Алиментарно-дистрофические аспекты патогенеза и профилактики хронических заболеваний почек. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология (22 – Здравоохранение). Буковинский государственный медицинский университет Минздрава Украины, Черновцы, 2021.

Исследовано влияние дисбиотических и алиментарных факторов на состояние

почек при воспроизведении экспериментальной патологии и обоснована целесообразность использования полифункциональных дисбиотических средств для их профилактики и лечения. На основании экспериментальных исследований нефротоксического действия различных патогенов обнаружен дисбиотический механизм развития воспалительно-дистрофических процессов в почках и рекомендовано использовать полифункциональные антидисбиотические препараты, высокоолеиновые жиры и препарат ω -3 ПНЖК для их профилактики и лечения.

Выявлена наиболее высокая антилизоцимная активность ЛПС, которая превышает действие других патогенов в тысячи раз. Все повышают в почках уровень биохимических маркеров патогенов, в частности активность эластазы и содержания МДА, причём наиболее сильно действующий ЛПС, который по этому показателю превышал все другие патогены в сотни раз. Высокожировое питание с использованием высокопальмитиновых жиров вызывает в почках снижение активности лизоцима, повышение активности эластазы и уреазы, степени дисбиоза.

Метаболические и дисбиотически индуцированные нарушения в почках имеют важное значение, поскольку способствуют прогрессированию болезни почек. Кроме гиперфилтрации, неизвестны другие патофизиологические механизмы, способствующие прогрессированию хронической болезни почек. При изученных нами на экспериментальных моделях нарушения в почках не достигают появления выраженной почечной недостаточности. Срок наблюдения в экспериментах был довольно коротким, тогда как при хронической болезни почек – достаточно длительный, и постоянные патогенные воздействия по типу дисбиоза или нарушений питания влияют на почки на протяжении многих лет.

Нарушения, возникающие в организме вследствие использования антропогенно измененных продуктов, что показано в нашем исследовании жирового рациона питания – являются важной причиной негативного влияния на здоровье. Часть этих нарушений является следствием дисбиоза, поэтому требуют целенаправленной коррекции, что положительно повлияет на функциональные возможности почек и состояние здоровья человека.

Обоснована целесообразность использования в питании высокоолеиновых жиров. Установлено токсическое действие термопероксидного подсолнечного масла, что приводит к развитию дисбиоза и воспаления, которые можно предотвратить, используя полифункциональные антибиотические средства. Разработана экспериментальная модель авитаминоза F путём использования специальной диеты с содержанием кокосового масла. Разработан препарат с содержанием всех эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот, стабилизированных смесей жирорастворимых антиоксидантов (α -токоферола и β -каротина) на основе высокоолеинового подсолнечного масла – «Липосан-форте».

Обоснована целесообразность использования различных по составу полифункциональных антидисбиотических средств для профилактики и лечения различного генеза нефропатий. Рекомендуются использовать для определения патогенного действия различных нефротоксикантов биохимические показатели ткани почек: активность лизоцима (индикатор неспецифического иммунитета), активность эластазы и содержания МДА (как показатели воспалительно-дистрофических процессов), активность уреазы (индикатор бактериального

обсеменения). Для определения состояния дисбиоза в почках рекомендуется использовать ферментативный метод изменения активности мочевины и лизоцима.

Ключевые слова: хронические заболевания почек, дисбиоз, антидисбиотическое средство, жировое питание.

ANNOTATION

Stepan V.T. Alimentary-dystrophic aspects of pathogenesis and prevention of chronic kidney diseases. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.04 "Pathological Physiology" (22 – Healthcare). Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2021.

The influence of dysbiotic and alimentary factors on the kidneys' condition under the condition of experimental pathology is investigated and the expediency of using dysbiotic remedies for their prevention and treatment is substantiated. Based on experimental studies of nephrotoxic effects of various pathogens, a dysbiotic mechanism of inflammatory-dystrophic processes in the kidneys was identified and it is recommended to use multifunctional antidysbiotic drugs, high oleic fats and drug ω -3 PUFA for their prevention and treatment.

The highest antilysozyme activity has been found in LPS thousands of times higher than the effect of other pathogens. An increase of the biochemical markers level of pathogens in the kidneys, in particular the activity of elastase and the content of MDA, and the most active LPS, which in this respect exceeded all other pathogens in the period. High-fat diet with the use of high-palmitic fats cause a decrease in lysozyme activity, increased activity of elastase and urease, the degree of dysbiosis in the kidneys.

The expediency of using high oleic fats in food is substantiated. The toxic effect of thermoperoxide sunflower oil has been established, which leads to the development of dysbiosis and poor quality, which can be prevented by using multifunctional antibiotics. An experimental model of vitamin F deficiency was developed using a special diet containing coconut oil. A preparation containing all essential polyunsaturated fatty acids, stabilized mixtures of fat-soluble antioxidants (α -tocopherol and β -carotene) based on high-oleic sunflower oil "Liposan-forte" was developed.

The expediency of using polyfunctional antidysbiotics of different composition for prevention and treatment of different genesis of nephropathies is substantiated. It is recommended to use the following biochemical parameters of kidney tissue to determine the pathogenic effect of various nephrotoxics: lysozyme activity (indicator of nonspecific immunity), elastase activity and MDA content (as indicators of inflammatory-dystrophic processes), urease activity (indicator of bacterial contamination). To determine the state of dysbiosis in the kidneys, it is recommended to use the enzymatic method of changing the activity of urea and lysozyme.

Key words: chronic kidney disease, dysbiosis, antidysbiotics, fatty nutrition.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДЗ	– антидисбіотичний засіб
АЖХ	– адекватне жирове харчування
АЛА	– антилізоцимна активність

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АЕА	– антиеластазна активність
ВЖР	– високожировий раціон
ВЖХ	– високожирове харчування
ВОСО	– високоолеїнова соняшникова олія
ЕДС	– експериментальний дисбіотичний синдром
ЗЖР	– знежирений раціон
ЗСО	– звичайна соняшникова олія
ЗХ	– загальний холестерин
ІД	– імунодефіцит
ІЛ	– інтерлейкін
КМЦ	– карбоксиметилцелюлоза
КР	– контрольний раціон
ЛВА	– лізоцимвідновлювальна активність
ЛПВЩ	– ліпопротеїд високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїд низької щільності
ЛПС	– ліпополісахарид
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
МО	– мікроорганізми
МС	– метаболічний синдром
НАЖХ	– неадекватне жирове харчування
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
НВА	– науково-виробнича асоціація
НСПЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ПЕА	– протиеластазна активність
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ПФАДЗ	– поліфункціональні антидисбіотичні засоби
ТГ	– тригліцериди
ТСО	– термопероксидна соняшникова олія
ХЗН	– хронічні захворювання нирок