

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
„ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”

**ЛОТОЦЬКИЙ ВІКТОР ВАСИЛЬОВИЧ**

УДК 616.36-008.6-02:613.32:546.32/33]-092.9

**МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ПЕЧІНКИ ПРИ ВЖИВАННІ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З  
РІЗНИМ СКЛАДОМ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2011

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України

**Науковий керівник –** доктор медичних наук, професор **Мисула Ігор Романович**, державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України, завідувач кафедри медичної реабілітації та спортивної медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Хара Марія Романівна**, державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Роговий Юрій Євгенович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 25 березня 2011 року о 13 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 23 лютого 2011 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І. М. Кліщ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Однією з умов збереження здоров'я людей є вживання високоякісної, безпечної та фізіологічно повноцінної питної води в достатній кількості. Вона повинна не просто угамовувати спрагу, але й бути корисною для організму, забезпечувати профілактику захворювань, усуваючи дефіцит біологічно необхідних елементів (Batmanghelidj F., 2003; Гоженко А.І., 2008).

У літературі опубліковано ряд суперечливих даних про вплив води різного хімічного складу на серцево-судинну, травну, сечовидільну та інші функціональні системи організму (Фера О.В., 2001; Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р., 2003; Шестопалов В.М. та ін., 2003; Блінов П.В., 2004; Прокопов В.О., 2008). Було доведено, що макро- та мікроелементи, які надходять в організм людини з водою, особливо з мінеральною, мають значно більшу фізіологічну цінність, ніж ті, які надходять з продуктами харчування (Verbalis J.G., 2003; Мудрый И.В., 1999; Проданчук М.Г. та ін., 2006; Дичка Л.В., 2008).

Питання надходження, обміну, виділення та ролі натрію і калію в організмі вивчається давно, але залишається актуальним і сьогодні (Hawkins W.R., 2005; Наточин Ю.В., Мухин Н.А., 2007). Натрій і калій відносяться до групи основних іонів (макрокомпонентів) хімічного складу природних вод і організму ссавців. У підземних і поверхневих джерелах їх концентрація коливається в широких межах – від міліграмів до грамів в 1 дм<sup>3</sup>. Відомо, що як нестача, так і надлишок в організмі людини цих іонів, як і ксенобіотиків в субтоксичних дозах, може викликати розвиток багатьох патологічних станів (Agrawal V. et al., 2008; Рахманин Ю.А., 2004).

Іони натрію і калію відіграють важливу роль у підтриманні водно-сольової рівноваги, проведенні збудження в нервових і м'язових клітинах, а також регуляції клітинного обміну речовин. Вони є життєво необхідними для існування і функціонування живих організмів (Wright J., 2003; Фетисова Г.К., 2004). Одним з органів, що регулює вміст іонів натрію і калію у крові, є печінка (Бабов К.Д. и др., 2000; Скальный А.В., 2004). Проте літературні дані про поєднаний вплив різних концентрацій іонів натрію і калію на функції печінки нечисельні і часто суперечливі. Недостатньо з'ясованим залишається поєднаний вплив цих іонів у субтоксичних концентраціях на білковий, вуглеводний та інші обміни в організмі. Проведення наукових досліджень з вивчення впливу водно-сольових розчинів, одним з яких можна вважати, як багатоконпонентний, і питну воду, дозволить виявити механізми обміну іонів натрію і калію і розробити заходи, спрямовані на підвищення стійкості живого організму до шкідливої дії цих елементів. Враховуючи відсутність єдиної думки, щодо кількісного вмісту іонів натрію і калію в питній воді, вирішення цього завдання знайде своє застосування в різних галузях медицини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є

фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедр медичної біохімії і клініко-лабораторної діагностики та загальної гігієни і екології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського "Вивчення порушень метаболічних процесів у тварин отруєних ксенобіотиками, та корекція їх за допомогою антиоксидантів" (№ держреєстрації 0106U001760), у виконанні якої автором проведено дослідження впливу на печінку тварин водно-сольових розчинів з іонами натрію і калію в різних концентраціях та їх комбінації, що викладено в матеріалах дисертації. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Патологічна фізіологія та імунологія" (протокол № 73 від 11 червня 2009 р.).

**Мета дослідження.** Встановити патогенний вплив на печінку водно-сольових розчинів із вмістом натрію і калію в субтоксичних концентраціях.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вплив водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію на білковий обмін в організмі щурів.

2. Вивчити вплив водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію на вуглеводний обмін в організмі щурів.

3. Дати оцінку впливу водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію на вираженість синдрому ендогенної інтоксикації.

4. Оцінити ступінь ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту за умови вживання водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію.

5. Встановити характер і глибину мікроскопічних та електронномікроскопічних змін структур печінки при вживанні водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію.

*Об'єкт дослідження* – структурно-функціональні зміни печінки при вживанні водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію.

*Предмет дослідження* – стан білкового і вуглеводного обмінів, активність процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, вираженість ендогенної інтоксикації, морфологічні та електронномікроскопічні зміни в печінці під впливом водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію та їх комбінації.

*Методи дослідження:* біохімічні: білковосинтезуючу та детоксикаційну функції печінки оцінювали за вмістом загального білка, сечовини та креатиніну; вираженість ендогенної інтоксикації – за вмістом молекул середньої маси та еритроцитарним індексом інтоксикації; інтенсивність процесів ліпідної пероксидації – за концентрацією дієнових, трієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів; стан антиоксидантної системи – за активністю каталази, пероксидаз та церулоплазміну в крові; морфологічні, морфометричні та електронномікроскопічні – для вивчення характеру та ступеня структурних змін у печінці; статистичні – для опрацювання цифрових даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше встановлено, що іони натрію і калію у водно-сольовому розчині в субтоксичних концентраціях викликають негативні зміни в організмі білих щурів. Спостерігаються порушення білкового і вуглеводного обміну в печінці лабораторних тварин, наростають процеси перекисного окиснення ліпідів, виникає синдром ендогенної інтоксикації, а також структурні зміни в гепатоцитах.

Уперше показано, що вживання водно-сольового розчину з іонами натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  як окремо, так і в комбінації викликають явища гіпопротеїнемії, зростання вмісту сечовини і креатиніну, підвищення концентрації глюкози в крові.

Уперше з'ясовано, що концентрації іонів натрію понад  $25,0 \text{ мг/дм}^3$  і калію понад  $2,5 \text{ мг/дм}^3$  у водно-сольовому розчині сприяють збільшенню в крові вмісту молекул середньої маси, еритроцитарного індексу інтоксикації, метаболітів ліпідної пероксидації, активності каталази і пероксидаз, зменшенню вмісту церулоплазмину, викликають структурні та ультраструктурні зміни в печінці.

На підставі комплексного вивчення характеру змін білкового і вуглеводного обмінів, детоксикаційної функції печінки, процесів перекисного окиснення ліпідів, синдрому ендогенної інтоксикації, а також морфологічних і електронномікроскопічних змін в печінці білих щурів, отримано переконливі докази токсичного впливу водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  як окремо, так і в комбінації. Аналогічний вплив, але меншої інтенсивності, спричиняє розчин із комбінацією іонів натрію і калію в концентрації  $50,0$  і  $5,0 \text{ мг/дм}^3$  відповідно.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведенні дослідження розширюють існуючі уявлення про патогенетичні механізми впливу іонів натрію і калію в субтоксичних концентраціях на обмінні процеси в організмі піддослідних тварин і відкривають шляхи для вдосконалення методів ранньої діагностики негативного впливу цих іонів. Дослідження вмісту молекул середньої маси, ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів, дієнових та трієнових кон'югатів, еритроцитарного індексу інтоксикації та їх інтерпретація можуть бути додатковими діагностичними критеріями оцінки тяжкості перебігу токсичного ураження організму іонами натрію і калію в концентраціях, більших ніж  $25,0$  і  $2,5 \text{ мг/дм}^3$  відповідно.

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Одеського національного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету та Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, що підтверджено відповідними актами та викладено в інформаційному листку про нововведення в системі охорони здоров'я № 140-2008 (протокол № 3 від 23.05.2008 р.) "Профілактика комбінованої дії кадмію при вживанні питної води з різними

концентраціями іонів натрію”.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснив розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Самостійно провів літературний та патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанував методи і виконав експериментальну програму дослідження, самостійно провів забір матеріалу для гістологічних досліджень, здійснив статистичну обробку отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи та публікацій. Разом із керівником сформулював основні наукові положення та висновки. Експериментальна частина роботи виконана на базі центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (атестат акредитації серія КЛД № 001488 від 3.10.2003 р.).

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на V Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених (Тернопіль, 2001); науково-практичній конференції “Актуальні питання гігієни та екології безпеки України” (до 120 річчя з дня народження академіка О. М. Марзєєва) (Київ, 2003); Всеукраїнських науково-практичних конференціях “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 2003, 2008, 2009, 2010), науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини ” (Тернопіль, 2010).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, із яких 5 у наукових виданнях, які є в переліку фахових, 6 у збірниках праць, матеріалах науково-практичних конференцій та конгресу.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 150 сторінках, ілюстрована 18 таблицями і 23 рисунками. Складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел, який налічує 218 найменувань, додатків. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 29 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для реалізації поставленої мети і завдань проведено експериментальні дослідження, в яких використано 72 білих лабораторних щури-самці масою 200-220 г. Дослідження проводилися відповідно до норм та принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000). Комісією з питань біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний

університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (протокол № 18 від 19 січня 2009 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Усі тварини перебували на загальноприйнятому раціоні віварію і відрізнялися лише за якістю водно-сольового розчину, який споживали з автопоїлок (Западнюк И.П. и др., 1983). Усі піддослідні тварини були поділені на 6 груп по 12 щурів у кожній. Основою для приготування розчинів була питна вода гідрокарбонатно-кальцієвого класу із Тернопільського міського водогону, яка за показниками хімічного і бактеріологічного аналізу відповідає вимогам Державних норм і правил України № 136/1940 “Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання”. Для приготування водно-сольового розчину з необхідною концентрацією іонів натрію і калію питну воду змішували із дистильованою у співвідношенні 1:3. Для корекції вмісту іонів використовували хімічно чисті солі натрію і калію хлоридів.

Тварини 1-ї (контрольної) групи вживали водно-сольовий розчин без додавання  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ . Тварини 2-ї групи споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$ ; 3-ї групи – з концентрацією  $\text{K}^+$   $10,0 \text{ мг/дм}^3$ ; 4-ї групи – з концентрацією  $\text{Na}^+$   $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і  $\text{K}^+$   $10,0 \text{ мг/дм}^3$ ; 5-ї групи –  $\text{Na}^+$   $50,0 \text{ мг/дм}^3$  і  $\text{K}^+$   $5,0 \text{ мг/дм}^3$  і 6-ї групи –  $\text{Na}^+$   $25,0 \text{ мг/дм}^3$  і  $\text{K}^+$   $2,5 \text{ мг/дм}^3$ . Загальний стан і поведінку тварин оцінювали шляхом спостереження. Тварин виводили з експерименту методом кровопускання під тіопенталовим наркозом на 15-ту і 30-ту доби від початку досліду. Для біохімічного дослідження брали цільну кров і сироватку крові, для гістологічного та електронномікроскопічного – шматочки печінки.

Біохімічними методами визначали у крові концентрацію: загального білка – біуретовим методом; сечовини – за зміною забарвлення тіосемікарбазиду і солей заліза в кислому середовищі з утворенням комплексу з діацетилмонооксидом; креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою в лужному середовищі з утворенням забарвлених сполук; глюкози – за кольоровою реакцією з ортотолуїдином; пірвіноградної кислоти (ПВК) – спектрофотометричним методом, який полягає у зміні поглинання в результаті окиснення нікотинамідаденіндинуклеотиду (Камышников В.С., 2004). Уміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (ТБК-АП) у крові визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти, дієнових (ДК) і трієнових кон’югатів (ТК) – за ступенем екстракції гептан-ізопропіловою сумішшю при  $\lambda=232$  та  $275 \text{ нм}$  відповідно (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), церулоплазміну (ЦП) – за інтенсивністю забарвлення з п-фенілєндиаміном, активність каталази (КАТ) – за здатністю пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію забарвлений комплекс жовтого кольору (Королюк М. А. та ін., 1988); пероксидаз – за швидкістю реакції окиснення бензидину пероксидом водню (Бояркин А.Н., 1951). Уміст молекул середньої маси (МСМ) у крові визначали за допомогою утворення кислоторозчинної фракції з наступною детекцією десятикратно розведеної надосадової рідини при довжинах хвиль  $254$  та  $280 \text{ нм}$

(Малахова М.Я. та ін., 1987). Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) визначали за зміною сорбційної здатності еритроцитів поглинати і пропускати через мембрану метилового синього (Андрейчин М.А. та ін., 1998).

Для проведення морфологічних досліджень мікроточні зрізи печінки забарвлювали гематоксилін-еозином за Ван-Гізона та Маллорі з подальшим описанням виявлених змін та морфометрією гістологічних зрізів за допомогою окуляр-мікрометра (Гуцол А.А., 1992; Сапожников А.Г., Доросевич А.Е., 2000; Автандилов Г.Г., 2002).

Забір матеріалу для електронномікроскопічних досліджень проводили згідно із загальноприйнятою методикою (Уіклі Б., 1975). Ультратонкі зрізи печінки, виготовленні на ультрамікротомі УМПТ-7, забарвлювали 1 % водним розчином уранілу ацетату, контрастували цитратом свинцю за методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ЕМ-125К.

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу з використанням комп'ютерної програми Excel (Microsoft, USA) (Гельман В.Я., 2001). Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Стан білковоутворюючої та детоксикаційної функцій печінки при вживанні водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію.* У результаті дослідження встановлено, що водно-сольові розчини з різним вмістом іонів натрію і калію по-різному впливали на білковосинтезуючу функцію печінки. Так, на 15-ту добу експерименту спостерігалось зниження концентрації загального білка у крові тварин 3-ї та 4-ї піддослідних груп (табл. 1). Найбільш виражена гіпопротеїнемія виникала у тварин 3-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$ . Це підтверджувалося достовірним зменшенням показника на 21 % ( $p < 0,05$ ). Дещо меншою мірою змінювався вміст білка у крові при споживанні тваринами 4-ї групи водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію. Величина показника за таких умов зменшувалася на 16 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

### Вміст загального білка і сечовини в сироватці крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різним вмістом іонів натрію і калію ( $M \pm m$ )

№ групи	Концентрація натрію і калію, $\text{мг/дм}^3$	Вміст білка, г/л		Вміст сечовини, ммоль/л	
		15 доба	30 доба	15 доба	30 доба
1-ша, n=6	контрольна	$72,2 \pm 3,1$	$68,9 \pm 2,6$	$5,3 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,6$
2-га, n=6	$100,0 \text{ Na}^+$	$69,3 \pm 4,3$	$78,5 \pm 2,2^*$	$7,6 \pm 0,3^{**}$	$11,4 \pm 0,3^{***}$
3-тя, n=6	$10,0 \text{ K}^+$	$57,1 \pm 3,5^{**}$	$64,0 \pm 2,4$	$6,9 \pm 0,4^*$	$9,4 \pm 0,5^{***}$
4-та, n=6	$100,0 \text{ Na}^+ + 10,0 \text{ K}^+$	$60,6 \pm 2,4^*$	$63,4 \pm 3,1$	$6,1 \pm 0,6$	$9,9 \pm 0,3^{***}$



5-та, n=6	50,0 N <sup>+</sup> + 5,0 K <sup>+</sup>	64,3 ± 2,8	67,5 ± 2,8	5,6 ± 0,1	6,2 ± 0,5
6-та, n=6	25,0 Na <sup>+</sup> + 2,5 K <sup>+</sup>	71,5 ± 3,4	68,3 ± 3,7	5,2 ± 0,2	5,0 ± 0,4
Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).					

У тварин 5-ї та 6-ї груп достовірної різниці порівняно з контролем не відмічалось, що свідчило про відсутність будь-якого впливу водно-сольових розчинів з мінімальними концентраціями іонів натрію і калію на білковоутворюючу функцію печінки.

У тварин 2-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм<sup>3</sup>, достовірні зміни даного показника реєструвалися на 30-ту добу спостереження. Динаміка свідчила про статистично достовірне зростання вмісту загального білка в сироватці крові, що становило 14 % (p<0,01). Аналіз абсолютних значень показника у тварин інших піддослідних груп не виявив достовірної відмінності від контролю на даному етапі спостереження.

Встановлені порушення білковосинтезуючої функції печінки при споживанні тваринами водно-сольових розчинів з концентрацією іонів калію 10,0 мг/дм<sup>3</sup>, натрію і калію, відповідно, 100,0 мг/дм<sup>3</sup> та 10,0 мг/дм<sup>3</sup>, очевидно, викликані змінами співвідношення цих іонів, що відіграє важливу роль у регуляції процесів синтезу ДНК, РНК і білків на певних стадіях клітинного циклу, а також порушенням регуляції синтезу білків внаслідок ушкодження рибосом і гранулярної ендоплазматичної сітки гепатоцитів, дефіциту РНК, що й спричинило розвиток гіпопротеїнемії.

Дослідження вмісту сечовини у сироватці крові, яка є кінцевим продуктом обміну білків, показало зростання показника у тварин 2-ї, 3-ї та 4-ї груп. У тварин 2-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм<sup>3</sup>, зміни були найсуттєвішими. Так, на 15-ту добу вміст сечовини у крові збільшився на 43 % (p<0,05), а на 30-ту добу – на 119 % (p<0,001). Дещо меншої інтенсивності, але статистично достовірними, були зміни у тварин 3-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з іонами калію в концентрації 10,0 мг/дм<sup>3</sup>. На 15-у добу збільшення вмісту сечовини у крові становило 30 % (p<0,05), а на 30 добу – 80 % (p<0,001). У тварин 4-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з іонами натрію та калію в концентрації, відповідно, 100,0 мг/дм<sup>3</sup> та 10,0 мг/дм<sup>3</sup>, статистично достовірне збільшення даного показника відбулося лише на 30-ту добу експерименту і становило 90 % (p<0,001).

Нагромадження сечовини у крові відображає порушення антитоксичної функції печінки, оскільки синтез даного метаболіту в гепатоцитах є основним шляхом знешкодження аміаку, який утворюється в процесі дезамінування амінокислот. Підвищення вмісту сечовини в крові може свідчити також про посилений розпад білків. Особливо помітні зміни даного показника при вживанні водно-сольового розчину з високим умістом іонів натрію та при його комбінації з

максимальною в даних спостереженнях концентрацією калію можуть також бути результатом порушення гемодинаміки і зниження активності клубочкової фільтрації в нирках.

Креатинін є одним із кінцевих продуктів білкового обміну і за своєю діагностичною цінністю не поступається сечовині. Визначення концентрації цього метаболіту показало збільшення його у крові тварин 2-ї, 3-ї та 4-ї груп. Статистично достовірні зміни спостерігали на обох етапах експерименту, тобто на 15-ту та 30-ту доби. Найсуттєвішою динаміка була у щурів, які споживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію та калію в концентрації, відповідно,  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  (4-та група). Зокрема, на 15-у добу споживання такого розчину збільшення концентрації креатиніну у крові тварин становило 46 % ( $p < 0,01$ ), а на 30-у добу – 49 % ( $p < 0,01$ ). Встановлена закономірність та відсутність достовірних змін вмісту як креатиніну, так і сечовини у тварин 5-ї і 6-ї груп є ще одним підтвердженням негативного впливу субтоксичних концентрацій іонів натрію і калію, особливо комбінації цих іонів, на функціональну здатність печінки.

*Вивчення впливу водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію на вуглеводний обмін.* Проведені експерименти показали, що надходження водно-сольових розчинів у вищезазначених концентраціях іонів натрію та калію викликало розвиток гіперглікемії. Достовірно зростання концентрації глюкози в крові відбулося на 30-ту добу експерименту і реєструвалося у тварин 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп (рис. 1).

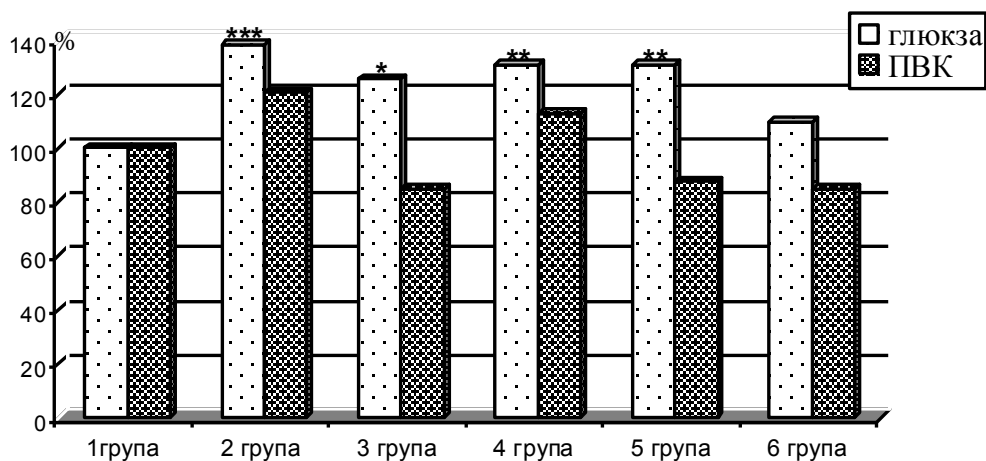


Рис. 1. Динаміка вмісту глюкози та пірвіноградної кислоти у крові щурів (%) на 30-ту добу вживання водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію Примітка. \* – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Найсуттєвішими були зміни у тварин, які споживали водно-сольовий розчин з найбільшою із застосованих концентрацією іонів натрію та обох комбінацій цього іона з калієм. Так, на 30-ту

добу експерименту даний показник при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  зріс на 38 % ( $p < 0,001$ ), при вживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  – на 26 % ( $p < 0,05$ ), при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  та калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  – на 31 % ( $p < 0,01$ ) та на 31 % ( $p < 0,01$ ) при споживанні водно-сольового розчину з половинною від попередньої концентрацією іонів натрію та калію. Виявлені зміни, найімовірніше, були наслідком дифузного ураження печінки, ушкодження мітохондрій гепатоцитів, що порушувало утилізацію глюкози з крові і депонування її у вигляді глікогену та призвело до розвитку гепатогенної гіперглікемії. Це підтверджується результатами мікроскопічного та ультрамікроскопічного досліджень, проведення яких засвідчило зменшення вмісту глікогену в гепатоцитах.

Вивчення вмісту ПВК у крові піддослідних тварин показало відсутність достовірних змін на обох етапах експерименту незалежно від якості водно-сольового розчину, який споживали тварини (рис. 1). Коливання даного показника були в межах статистичної похибки. Оскільки пірвіноградна кислота утворюється в тканинах у процесі розпаду вуглеводів (глюкози та глікогену) відсутність достовірних змін її вмісту у крові тварин можна пояснити тим, що калій сприяє синтезу глікогену, а натрій – глікогенолізу.

*Вплив водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію на стан мембранних структур та вираженість синдрому ендогенної інтоксикації.* Як маркери ендогенної інтоксикації використовували молекули середньої маси та еритроцитарний індекс інтоксикації.

При проведенні вимірювань на довжині хвилі 254 та 280 нм максимальний приріст вмісту МСМ у крові відмічався на 30-ту добу спостереження. Найбільш інтенсивними були зміни у тварин 3-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з іонами калію в концентрації  $10,0 \text{ мг/дм}^3$ . Даний показник у них збільшувався відповідно на 22 % ( $p < 0,001$ ) та 48 % ( $p < 0,001$ ). У щурів, які вживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$ , різниця з контролем становила лише 15 % ( $p < 0,05$ ) та 14 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. Достовірна відмінність від контролю за даним показником у тварин 4-ї та 5-ї груп виникла лише при визначенні вмісту МСМ у крові при довжині хвилі 280 нм. Збільшення даного показника становило, відповідно, 37 % ( $p < 0,05$ ) і 15 % ( $p < 0,05$ ).

Зростання вмісту МСМ у крові тварин було черговим доказом негативного впливу на організм водно-сольових розчинів, які містять іони натрію і калію в субтоксичних концентраціях, що проявилось недостатністю процесів детоксикації та елімінації екзогенних токсинів і проміжних продуктів метаболізму.

Результати, отримані при визначенні ЕП, показали достовірне збільшення даного показника у тварин 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп (рис. 2). Інтенсивність змін, що виникали вже на 15-ту добу

спостереження зі збереженням закономірності до 30-ї доби, залежали від концентрації обох іонів у питній воді і були найбільшими при вживанні водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію у концентрації, відповідно, 100,0 мг/дм<sup>3</sup> і 10,0 мг/дм<sup>3</sup>. У порівнянні з контролем збільшення показника на 15-ту добу експерименту становило 119 % (p<0,001), а на 30-ту добу – 150 % (p<0,01). Слід зауважити, що при вживанні водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію у половинній концентрації кожного з іонів ЕП також достовірно переважав контрольні значення, що на 15-ту добу становило 32 % (p<0,05), а на 30-ту добу – 95 % (p<0,001).

Отримані результати показали, що поєднання субтоксичних концентрацій обох іонів негативно вплинуло на стан мембран, очевидно, через сумачію патогенних ефектів обох іонів. У даних умовах статистично достовірне зростання концентрації МСМ та ЕП у тварин дозволяє говорити про розвиток синдрому ендогенної інтоксикації, пов'язаного з порушенням детоксикаційної функції печінки.

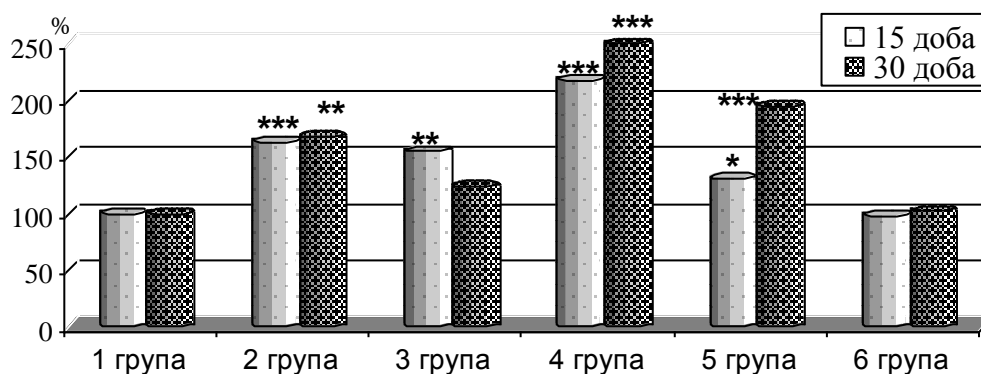


Рис. 2. Динаміка еритроцитарного індексу інтоксикації у щурів (%) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію Примітка. \* – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001).

Осмотичні ефекти даних іонів, особливо в їх поєднанні, були сприяючим фактором розвитку недостатності антитоксичної функції печінки. Результати морфологічних досліджень свідчили, що у тварин 4-ї групи в препаратах печінки, забарвлених гематоксилін-еозином, спостерігали найбільш виражені повнокрів'я судин, стромальний набряк та ознаки дистрофії гепатоцитів.

Оцінка впливу водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію на процес ліпідної пероксидації та активність антиоксидантної системи. Отримані результати показали, що концентрація ДК, ТК та ТБК-АП збільшувалася у крові тварин майже усіх експериментальних груп, за винятком тих, що споживали водно-сольовий розчин із комбінацією іонів натрію та калію в найменших концентраціях.

Найбільші зміни у тварин 4-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію у концентрації, відповідно, 100,0 мг/дм<sup>3</sup> і 10,0 мг/дм<sup>3</sup>, реєстрували при визначенні ДК та ТК. Зокрема, вміст ДК у крові цих тварин на 15-ту та 30-ту доби спостереження переважав показник контролю відповідно в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ) та 3,0 раза ( $p < 0,01$ ), а ТК – в 6,0 раза ( $p < 0,001$ ) та 5,9 раза ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Уміст ТБК-АП найсуттєвіше збільшувався у тварин 3-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з іонами калію у концентрації 10,0 мг/дм<sup>3</sup>. Порівняно з контролем даний показник на 15-ту добу спостереження збільшувався у 2,6 раза ( $p < 0,01$ ), а на 30-ту добу – у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ). У тварин 2-ї, 4-ї та 5-ї груп достовірне нагромадження у крові ТБК-АП відмічалось лише на 30-ту добу експерименту. Так, у тварин 2-ї групи вміст даного метаболіту був більший, ніж у контролі, на 37 % ( $p < 0,001$ ), у тварин 4-ї групи – на 37 % ( $p < 0,001$ ), а 5-ї групи – на 24 % ( $p < 0,001$ ). Комбінація найменших концентрацій іонів натрію і калію не викликала жодних змін вмісту в крові усіх цих метаболітів.

Оцінку впливу субтоксичних концентрацій іонів натрію та калію на АОС організму піддослідних тварин проводили шляхом аналізу активності каталази, пероксидаз та вмісту церулоплазміну в сироватці крові. При аналізі показників було виявлено достовірне зростання активності каталази у крові тварин 2-ї, 3-ї та 4-ї груп. Так, на 30-у добу спостереження збільшення абсолютного значення цієї величини у тварин, які споживали водно-сольовий розчин з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм<sup>3</sup>, становило 38 % ( $p < 0,01$ ), при споживанні водно-сольового розчину з іонами калію в концентрації 10,0 мг/дм<sup>3</sup> – 29 % ( $p < 0,05$ ), а при вживанні водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію та калію в концентрації, відповідно, 100,0 мг/дм<sup>3</sup> і 10,0 мг/дм<sup>3</sup> – 24 % ( $p < 0,05$ ).

Пероксидазна активність крові тварин збільшувалася лише при споживанні водно-сольового розчину з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм<sup>3</sup>. Різниця відносно контрольного показника на 15-ту добу експерименту становила 20 % ( $p < 0,05$ ), а на 30-ту добу – 17 % ( $p < 0,05$ ).

Досить інформативним виявилось визначення вмісту сироваткового ЦП, синтез якого відбувається переважно у клітинах печінки. Уміст даного антиоксиданта залежить від активності протеолітичних ферментів, під впливом яких він розпадається, проте може знижуватися і при недостатньому його синтезі в умовах пошкодження печінки ксенобіотиками.

Визначення вмісту ЦП в сироватці крові піддослідних тварин показало суттєве його зниження вже на 15-ту добу від початку спостереження зі збереженням встановленої закономірності до 30-ї доби. Так при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію 100,0 мг/дм<sup>3</sup> даний показник на 15-ту добу експерименту зменшився в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), а при споживанні води з концентрацією іонів калію 10,0 мг/дм<sup>3</sup> – в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). Дещо меншими були зміни у тварин 4-ї та 5-ї груп, які споживали водно-сольові розчини з комбінацією

іонів натрію та калію. Дефіцит вмісту ЦП у крові цих тварин становив, відповідно, 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) та 1,5 раза ( $p < 0,01$ ).

На 30-ту добу спостереження достовірні зміни вмісту ЦП у крові реєструвалися у тварин 2-ї та 3-ї груп. Зменшення величини показника відносно контролю склало, відповідно, 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) та 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). Слід сказати, що лише показники 6-ї групи практично не відрізнялися від контролю.

Підвищення інтенсивності ліпопероксидації при споживанні водно-сольових розчинів з іонами натрію і калію в субтоксичних концентраціях є доказом активації механізмів пошкодження клітин. За таких умов реалізація пошкоджуючих ефектів досліджуваних патогенних чинників може включати деформацію клітинних мембран, порушення їх осмотичної резистентності і електричного потенціалу, окиснення тіолових сполук і SH-груп мембранних білків, пошкодження нуклеїнових кислот, денатурацію білків (Барабой В.А. и др., 1997; Владимиров Ю.А., 2000). Серед умов, які сприяють включенню таких механізмів, провідне місце займає недостатня активність системи антиоксидантів. Про це свідчило виразне зменшення вмісту ЦП у крові тварин, які споживали водно-сольові розчини з іонами натрію та калію в субтоксичних концентраціях. Враховуючи той факт, що ЦП є потужним антиоксидантом і бере безпосередню участь у нейтралізації вільних радикалів, які утворюються в організмі, перекисних сполук, ароматичних амінів та гістаміну при деяких захворюваннях, встановлений дефіцит його вмісту у крові характеризує не тільки зрив компенсаторних властивостей організму, але й свідчить про порушення білковосинтезуючої функції печінки.

Зважаючи на результати біохімічних досліджень, які продемонстрували різноспрямований вплив водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію та калію на функції печінки, важливим було проведення дослідження її структури на мікроскопічному та ультрамікроскопічному рівнях для встановлення характеру та ступеня ушкоджень гепатоцитів.

Морфометричний аналіз показав, що вживання тваринами водно-сольового розчину з концентраціями іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  як окремо, так і в комбінації викликало вогнищеві ураження гепатоцитів. Інтенсивність патологічних змін була найбільшою у щурів 4-ї групи, тварини якої пили водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію у вищезазначених концентраціях. Це підтверджувалося найсуттєвішими з поміж усіх груп змінами показників морфометрії і свідчило про найбільший патогенний вплив на печінку такої питної води. Так, величина стромально-паренхіматозних відношень в печінці тварин цієї групи збільшувалася на 13 % ( $p < 0,05$ ), відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів – у 5,2 раза ( $p < 0,001$ ). Зменшення відносного об'єму двоядерних гепатоцитів становило 24 % ( $p < 0,001$ ).

Мікроскопічне дослідження структури печінки показало, що на 30-ту добу спостереження при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  (2-га група)

суттєвими були набряк строми, дистрофічні зміни поодиноких гепатоцитів, зменшення вмісту глікогену в гепатоцитах центральних відділів часточок. При вживанні водно-сольового розчину із концентрацією іонів калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  (3-тя група), окрім дистрофічних змін поодиноких гепатоцитів, були стромальний та перидуктальний набряки. Комбінація іонів натрію в концентрації  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  (4-та група) сприяла тому, що, окрім набряку строми, виявлялося збільшення куперівських клітин, що свідчило про активацію фагоцитарної активності органа. Виявлявся також помірний набряк перипортальних трактів. У тварин цієї групи були помірно виражені зміни в гемомікроциркуляторному руслі печінки, повнокрів'я центральних вен та синусоїдів, набухання гепатоцитів у центральних відділах печінкових часточок, зернистість цитоплазми та наявність дрібних вакуолей, що свідчило про дистрофічні зміни у печінці.

Ультраструктурне дослідження печінки тварин 2-ї – 5-ї груп виявило вогнищеве просвітлення цитоплазми, наявність осередків вакуолоподібних розширень в цистернах гранулярної і гладкої ендоплазматичної сіток, зменшення вмісту гранул глікогену в цитоплазмі гепатоцитів, збільшення щільності лізосом. У тварин 3-ї та, особливо, 4-ї груп плазмолеми клітин були місцями потовщенні і нечіткі, осміофілія каріо- і цитоплазми була підвищеною, зустрічалися гіпертрофовані мітохондрії з деструкцією крист, нерівномірні контури мембран. Кількість лізосом була підвищена. У гепатоцитах тварин 4-ї групи жовчні капіляри місцями були розширені та вільні від мікроворсинок. Плазматичні мембрани гепатоцитів на окремих ділянках були нечіткими, гранули глікогену відсутні.

Таким чином, отримані результати показали, що серед ланок патогенезу ушкодження печінки при дії водно-сольових розчинів із умістом іонів натрію і калію в субтоксичних концентраціях, а особливо їх комбінації, важливу роль відіграють активація ПОЛ, недостатній антиоксидантний захист внаслідок дефіциту церулоплазмину, розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Підтвердженням недостатності печінки за таких умов є порушення білковосинтезуючої функції, що проявляється гіпопротеїнемією, антитоксичної функції з накопиченням у крові сечовини та креатиніну, глікогенсинтезуючої функції, що підтверджується гіперглікемією та зменшенням умісту глікогену в гепатоцитах, порушення структурної та ультраструктурної організації гепатоцитів.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичні узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ланок патогенезу ушкодження печінки у щурів при дії водно-сольових розчинів з іонами натрію і калію в субтоксичних концентраціях та дозволяє експериментально обґрунтувати їх оптимальний вміст у питній воді.

1. При споживанні впродовж 15-ти діб водно-сольових розчинів з концентрацією іонів калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  та в комбінації з іонами натрію в концентрації  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  істотно порушується білковоутворююча функція печінки: статистично достовірно знижується вміст загального білка в сироватці крові, відповідно, на 21 ( $p < 0,01$ ) і 16 % ( $p < 0,05$ ). Водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  при вживанні протягом 30-ти діб викликає зростання цього показника на 14 % ( $p < 0,05$ ). В умовах застосування зазначених концентрацій та комбінацій іонів натрію і калію в обидва терміни спостереження статистично достовірно підвищується вміст продуктів азотистого обміну – креатиніну і сечовини.

2. Споживання протягом 30-ти діб водно-сольових розчинів з концентраціями іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$ , калію  $10 \text{ мг/дм}^3$  та їх комбінацій, відповідно,  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і  $10,0 \text{ мг/дм}^3$ ,  $50,0 \text{ мг/дм}^3$  і  $5,0 \text{ мг/дм}^3$  супроводжується змінами вуглеводного обміну, які проявляються збільшенням вмісту глюкози у сироватці крові ((відповідно, на 38 % ( $p < 0,001$ ), 26 % ( $p < 0,05$ ), 31 % ( $p < 0,01$ ) та 31 % ( $p < 0,01$ )). Уміст пірвіноградної кислоти в крові піддослідних тварин при вживанні водно-сольових розчинів з іонами калію і натрію як окремо, так і в комбінації не змінюється.

3. Важливим механізмом несприятливого впливу на печінку водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію та їх комбінацією є розвиток ендогенної інтоксикації, що підтверджується зростанням концентрації молекул середньої маси, зафіксованої на довжині хвилі 254 і 280 нм, збільшенням еритроцитарного індексу інтоксикації. Найбільші відхилення за даними параметрами настають на 30-ту добу експерименту на тлі вживання водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію в концентрації, відповідно,  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  і  $10,0 \text{ мг/дм}^3$ .

4. Вживання водно-сольових розчинів з іонами натрію і калію у субтоксичних концентраціях супроводжується збільшенням у крові вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів. На тлі вживання водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  підсилюється утворення дієнових і трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів в обидва терміни спостереження (15-та та 30-та доби). Водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  та комбінація іонів натрію і калію в концентрації відповідно  $100,0$  і  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  викликає найбільш інтенсивне нагромадження даних метаболітів на 30-ту добу.

5. Вживання лабораторними тваринами протягом 30-ти діб водно-сольового розчину з іонами натрію в концентрації  $100,0 \text{ мг/дм}^3$  спричиняє зростання в сироватці крові активності каталази, пероксидаз і зниження вмісту церулоплазміну, відповідно, на 38 % ( $p < 0,01$ ), 17 % ( $p < 0,05$ ) та 61 % ( $p < 0,001$ ). Водно-сольовий розчин з умістом іонів калію  $10,0 \text{ мг/дм}^3$  викликає лише зростання активності каталази на 35 % ( $p < 0,05$ ) та супроводжується зниженням вмісту церулоплазміну на 40 % ( $p < 0,001$ ). Аналогічні відхилення відмічаються при комбінації іонів



натрію 100,0 мг/дм<sup>3</sup> і калію 10,0 мг/дм<sup>3</sup>, активність каталази за таких умов збільшується на 24 % (p<0,05), вміст церулоплазміну зменшується на 25 % (p<0,01).

б. Негативний вплив водно-сольових розчинів з різним умістом іонів натрію і калію протягом 30-ти діб вживання проявляється структурними змінами тканини печінки щурів. Водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію 100,0 мг/дм<sup>3</sup> викликає зростання відносного об'єму вогнищевих уражень гепатоцитів, пошкодження органел білоксинтетичного і вуглеводного обміну. При надходженні з водно-сольовим розчином іонів калію в концентрації 10,0 мг/дм<sup>3</sup> деструктивні зміни печінки є інтенсивнішими, про що свідчать більший об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів, зміни їх ядер і цитоплазми, зменшення вмісту гранул глікогену. Найбільші мікроскопічні та субмікроскопічні зміни в печінці настають при споживанні водно-сольового розчину з комбінацією цих іонів в концентрації, відповідно, 100,0 мг/дм<sup>3</sup> і 10,0 мг/дм<sup>3</sup>, що проявляється пошкодженням клітинних структур.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Лотоцький В. В. Вплив питної води з різними комбінаціями натрію і калію на рівень ендотоксикозу в організмі споживачів / В. В. Лотоцький // Гігієна населених місць. – 2005. – Вип. 45. – С. 110–115.

2. Лотоцький В. В. Вплив питної води з різними комбінаціями іонів натрію і калію на функціональний стан печінки теплокровних тварин / В. В. Лотоцький // Гігієна населених місць. – 2007. – Вип. 49. – С. 51–54.

3. Лотоцький В. В. Показники перекисного окислення ліпідів в організмі споживачів під впливом питної води з різними концентраціями натрію і в комбінації з калієм / В. В. Лотоцький, В. А. Кондратюк, О. В. Лотоцька // Гігієна населених місць. – 2007. – Вип. 50. – С. 65–69. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

4. Вплив води з різними комбінаціями натрію і калію на вуглеводневий обмін в організмі білих щурів / В. В. Лотоцький, В. А. Кондратюк, О. В. Лотоцька, О. М. Сопель, Н. В. Флекей // Вісник наукових досліджень – 2008. – № 1. – С. 41–43. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

5. Мисула І. Р. Стан білкового обміну у тварин при споживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію / І. Р. Мисула, В. В. Лотоцький // Медична хімія – 2009. – № 3. – С. 102–105. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

6. Лотоцька О. Вплив іонів натрію і калію на окисно-відновні процеси в організмі піддослідних тварин / О. Лотоцька, В. Лотоцький // V Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, 10-12 травня 2001 р. матеріали конгресу. – Тернопіль, 2001. – С. 164. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено тези до друку).

7. Лотоцька О. В. Антропогенне забруднення води солями натрію та калію й їх вплив на здоров'я споживачів / О. В. Лотоцька, В. В. Лотоцький // Довкілля і здоров'я. : Всеукраїнська науково-практична конференція, 14 березня 2003 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – С. 95–96. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

8. Кондратюк В. А. Гігієнічна оцінка солей калію як джерел забруднення довкілля / В. А. Кондратюк, О. В. Лотоцька, В. В. Лотоцький // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. : Науково-практична конференція, 24-25 квітня 2003 р. : збірка тез доповідей. – Київ, 2003. – Вип. 5. С. 104–105. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

9. Лотоцький В. В. Вплив питної води з різними концентраціями та комбінаціями іонів натрію і калію на стан антиоксидантної системи піддослідних тварин / В. В. Лотоцький, О. В. Лотоцька // Довкілля і здоров'я. : Всеукраїнська науково-практична конференція, 24-25 квітня 2008 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 58. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

10. Лотоцький В. В. Зміни білкового обміну у тварин при вживанні питної води з різними концентраціями іонів натрію і калію і їх комбінаціями / В. В. Лотоцький, С. В. Лотоцька // Довкілля і здоров'я. : Всеукраїнська науково-практична конференція, 24-25 квітня 2009 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 63–64. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

11. Лотоцька О. В. Порівняльна характеристика впливу на організм щурів водно-солевих розчинів з іонами натрію і калію / О. В. Лотоцька, В. В. Лотоцький., В. А. Кондратюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. : підсумкова науково-практична конференція, 17 червня 2010 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 150. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Лотоцький В.В. Механізми порушень печінки при вживанні водно-солевих розчинів з різним складом іонів натрію і калію. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2011.

Дисертація присвячена вивченню стану печінки на тлі ізолюваного і комбінованого впливу іонів натрію і калію у водно-солевому розчині в субтоксичних концентраціях. Доведено, що вживання протягом 30-ти діб водно-солевого розчину з іонами натрію 100,0 мг/дм<sup>3</sup> і калію 10,0 мг/дм<sup>3</sup> як окремо, так і в комбінації викликає порушення білкового та вуглеводного обмінів. Це підтверджується розвитком гіпопротеїнемії, гіперглікемії та зменшенням умісту глікогену в гепатоцитах. За таких умов збільшується вміст молекул середньої маси у крові, особливо тих, що визначаються при довжині хвиль 280 нм, зростає еритроцитарний індекс інтоксикації. Про мембраноруйнівні процеси за таких умов свідчить збільшення вмісту в крові метаболітів перекисного окиснення ліпідів, незважаючи на підвищення активності каталази і пероксидаз, зменшення вмісту церулоплазміну, порушення структурної та ультраструктурної організації печінки. Найбільш інтенсивний негативний вплив на печінку спричиняє водно-солевий розчин з комбінацією іонів натрію і калію в концентрації, відповідно, 100,0 мг/дм<sup>3</sup> і 10,0 мг/дм<sup>3</sup>.

**Ключові слова:** печінка, іони натрію, іони калію, водно-солевий розчин, біохімічні і морфологічні показники.

## АННОТАЦИЯ

**Лотоцкий В.В. Механизмы нарушений печени при употреблении водно-солевых растворов с разным составом ионов натрия и калия. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение “Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины, Тернополь, 2011.

В диссертационной работе проведено теоретическое обобщение и новое экспериментальное решение научной задачи, которое заключается в выяснении патогенеза повреждения печени при действии водно-солевого раствора с содержанием Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в субтоксических концентрациях. В эксперименте использовались крысы-самцы массой (200-220) грамм. Все животные находились на обычном рационе вивария и отличались лишь по качеству питьевой воды. Уход за животными и

манипуляции проводили с соблюдением всех требований биоэтики и GMP. Каждая группа включала 12 животных, которые отличались по химическому составу употребляемого водно-солевого раствора. Животные 1-й группы (контроль) употребляли обычную питьевую воду, 2-й – водно-солевой раствор с содержанием  $\text{Na}^+$  100,0 мг/дм<sup>3</sup>; 3-й –  $\text{K}^+$  10,0 мг/дм<sup>3</sup>; 4-й –  $\text{Na}^+$  100,0 мг/дм<sup>3</sup> и  $\text{K}^+$  10,0 мг/дм<sup>3</sup>; 5-й –  $\text{Na}^+$  50,0 мг/дм<sup>3</sup> и  $\text{K}^+$  5,0 мг/дм<sup>3</sup>, 6-й –  $\text{Na}^+$  25,0 мг/дм<sup>3</sup> и  $\text{K}^+$  2,5 мг/дм<sup>3</sup>. Крыс выводили из эксперимента на 15-е и 30-е сутки от начала опыта. Для биохимических исследований брали цельную кровь и сыворотку крови, для гистологического и электронномикроскопического – ткань печени.

В сыворотке крови биохимическими методами определяли концентрацию общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, пировиноградной кислоты, молекул средней массы, эритроцитарный индекс интоксикации, содержание диеновых и триеновых конъюгат, ТБК-активных продуктов ПОЛ, церулоплазмينا, активность каталазы, пероксидаз крови. Проводили также морфологические, морфометрические и электронномикроскопические исследования, статистическую оценку результатов.

В результате проведенных исследований было доказано, что водно-солевые растворы с разным содержанием ионов натрия и калия в субтоксических концентрациях вызывают функциональные и биохимические нарушения в организме и морфологические изменения в печени подопытных животных. Употребление водно-солевых растворов с концентрацией  $\text{Na}^+$  100,0 мг/дм<sup>3</sup>,  $\text{K}^+$  10,0 мг/дм<sup>3</sup> и их комбинация проявляют существенное негативное влияние на белковосинтетическую и антиоксидантную функции печени, о чем свидетельствуют уменьшение содержания общего белка в крови, накопление мочевины и креатинина. Нарушение обмена углеводов подтверждается гипергликемией, уменьшением содержания гликогена в гепатоцитах. Увеличение эритроцитарного индекса интоксикации и содержания молекул средней массы в крови свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации, которая наряду с активацией ПОЛ и недостаточностью антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует уменьшение содержания церулоплазмينا, являются одними из механизмов повреждения печени в таких условиях. Наиболее существенное патогенное влияние на печень оказывает длительное употребление водно-солевого раствора, который содержит  $\text{Na}^+$  100,0 мг/дм<sup>3</sup> и  $\text{K}^+$  10,0 мг/дм<sup>3</sup>. Нарушение функций печени обусловлено структурными и ультраструктурными нарушениями в гепатоцитах. Наличие дистрофических изменений подтверждается данными морфометрии, которые показывают увеличение ядерно-цитоплазматических отношений, относительного объема очаговых повреждений гепатоцитов.

Полученные результаты являются свидетельством того, что в патогенезе токсического влияния на печень водно-солевых растворов с содержанием  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в субтоксических концентрациях важная роль принадлежит активации ПОЛ, дефициту активности системы

антиоксидантов, эндогенной интоксикации, что в конечном итоге вызывает нарушение белкового и углеводного обмена, антитоксической функции печени.

**Ключевые слова:** печень, ионы натрия, ионы калия, водно-солевой раствор, биохимические и морфологические показатели.

## SUMMARY

**Lototsky V.V. Mechanisms of liver disorders at the use of water-salt solutions with different composition of sodium and potassium ions.** – Manuscript.

The dissertation for receiving a scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.03.04 – Pathological Physiology. The State Higher Educational Establishment “I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University” Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2011.

The dissertation is devoted to the study of the liver state on the background of isolated and combined influence of sodium and potassium ions in water-salt solution of sub-toxic concentrations. It is proven, that the use of water-salt solution during the period of 30 days and nights with ions of sodium  $100,0 \text{ mg/dm}^3$  and potassium  $10,0 \text{ mg/dm}^3$ , both separately and in combination, cause disorder of albumen and carbohydrate exchanges. It is proven by development of hypoproteinemia, hyperglycemia and decreasing content of glycogen in hepatocytes. On such conditions the content of middle mass molecules in the blood increases, especially of those, that are determined at waves' length of 280 nm, the erythrocyte index of intoxication increases. The increase of metabolites of lipids' peroxide oxidation in the blood testifies on such conditions to membrane destroying processes despite the increase of activity of catalyze and peroxidases, reduction of content of ceruloplasmin, disorders of structural and ultra-structural organization of the liver. The water-salt solution with combination of ions of sodium and potassium in concentration of  $100,0 \text{ mg/dm}^3$  and  $10,0 \text{ mg/dm}^3$  correspondingly causes the most intensive negative influence on the liver.

**Key words:** the liver, ions of sodium, ions of potassium, water-salt solution, biochemical and morphological indexes.