

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

На правах рукопису

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

Д и с е р т а ц і я

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Мисула Ігор Романович

доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2011

ЗМІСТ

| | стор. |
|---|-------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 5 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМ СКЛАДОМ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 12 |
| 1.1. Зміни функціонального стану печінки при дії ксенобіотиків та їх діагностика | 12 |
| 1.2. Вплив водно-солевих розчинів з різним мінеральним складом на стан здоров'я людини | 16 |
| 1.3. Синдром ендогенної інтоксикації за патологічних процесів у печінці | 26 |
| 1.4. Роль процесів ліпопероксидації і порушення антиоксидантної системи в патогенезі токсичних уражень печінки | 32 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 38 |
| 2.1. Відбір тварин для дослідження | 38 |
| 2.2. Дослідження показників білкового обміну | 40 |
| 2.3. Дослідження показників вуглеводного обміну | 42 |
| 2.4. Методи дослідження стану ендогенної інтоксикації | 43 |
| 2.5. Методи визначення активності процесів вільно радикального окислення та функціонального стану антиоксидантної системи | 44 |
| 2.6. Вивчення морфологічного стану печінки | 47 |
| 2.7. Метод математичного аналізу | 48 |
| РОЗДІЛ 3 ПОРУШЕННЯ БІЛКОВОГО І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМ СКЛАДОМ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЯМИ | 49 |

| | |
|---|-----|
| 3.1. Стан білкового обміну у тварин при вживанні водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію та калію і їх комбінаціями | 49 |
| 3.2. Вплив водно-сольових розчинів з різними концентраціями та комбінаціями іонів натрію і калію на вуглеводний обмін в організмі білих щурів | 55 |
| РОЗДІЛ 4 ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ НА СТУПІНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН | 59 |
| 4.1. Вплив водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію на рівень молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації | 59 |
| РОЗДІЛ 5 ПОКАЗНИКИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ | 67 |
| 5.1. Динаміка вмісту дієнових і трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів ПОЛ в умовах застосування водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію | 67 |
| 5.2. Стан антиоксидантної системи при вживанні водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію | 74 |
| РОЗДІЛ 6 МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ВЖИВАННЯ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ТА КОМБІНАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ | 82 |
| РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ | 100 |
| ВИСНОВКИ | 119 |

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

122

ДОДАТКИ

146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | | |
|--------|---|---|
| АОЗ | – | антиоксидантний захист; |
| АОС | – | антиоксидантна система; |
| ВРО | – | вільнорадикальне окиснення; |
| ДК | – | дієнові кон'югати; |
| ЕП | – | еритроцитарний індекс інтоксикації; |
| КАТ | – | каталаза; |
| МСМ | – | молекули середньої маси; |
| НАДФН | – | нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений |
| ПНЖК | – | полі ненасичені жирні кислоти; |
| ПОЛ | – | перекисне окиснення ліпідів; |
| ТБК-АП | – | ТБК- активні продукти (вторинні продукти ПОЛ, які реагують з тіобарбітуровою кислотою) |
| ТК | – | трієнові кон'югати; |
| ЦП | – | церулоплазмін. |

ВСТУП

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 [1, 2].

У літературі опубліковано ряд суперечливих даних про вплив води різного хімічного складу на серцево-судинну, травну, сечовидільну та інші функціональні системи організму [3–7]. 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 [8-11].

Питання надходження, обміну, виділення та ролі натрію і калію в організмі вивчається давно, але залишається актуальним і сьогодні [12-14]. 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 дм³. Відомо, що як нестача, так і надлишок в організмі людини цих іонів, як і ксенобіотиків в субтоксичних дозах, може викликати розвиток багатьох патологічних станів [15, 16].

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 [17, 18]. Одним з органів, що регулює вміст іонів натрію і калію у крові, є печінка [19, 20]. 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 багатокomпонентний, і питну воду, дозволить в'яснити 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 обміну, 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, нарастають 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 (ПОЛ), 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМ СКЛАДОМ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ (огляд літератури).

1.1. Зміни функціонального стану печінки при дії ксенобіотиків та їх діагностика

Захворювання гепатобіліарної системи посідають чільне місце серед захворювань населення земної кулі та є на восьмому місці серед причин смертності. За даними ВООЗ в усьому світі 2 млрд. людей страждають на захворювання печінки і відмічається щорічне їх зростання, викликане широким розповсюдженням гепатогенних вірусів, а також порушенням екологічного балансу та підвищенням вмісту в довкіллі різних хімічних речовин, яких на сьогодні синтезовано понад 6 млн., з них 60 тис. широко використовуються в повсякденному житті [21–23]. В Україні за останні 10 років поширеність захворювань печінки збільшилася на 20,1 % [24].

Оскільки печінка є основним бар'єром, що нейтралізує ксенобіотики, шкідливі речовини, які потрапляють в організм людини, в першу чергу викликають морфо-функціональні зміни зазначеного органу. Дослідження патогенезу різних за етіологією та перебігом уражень печінки дали підставу встановити загальні механізми розвитку патологічного процесу. Так цирози, холестази, гострі та хронічні гепатити, гепатози, жирова дистрофія, печінкова недостатність супроводжуються некрозом паренхіми, збільшенням розмірів, підвищенням проникності та цитолізом гепатоцитів, зниженням у них синтетичних процесів та активності ферментів, ушкодженням жовчних шляхів та порушенням екскреції жовчі, посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів, змінами імунної реакції та процесів депонування речовин, порушенням метаболізму ендо- і екзогенних речовин [25–28].

Печінка відіграє важливу роль у багатьох видах обміну речовин (білковому, вуглеводному, ліпідному, пігментному та ін.), у механізмах згортання крові, виконує знешкоджувальну і видільну функції. Її найважливішими функціями є метаболічна, депонуюча, бар'єрна, екскреторна й гомеостатична [29–31]. Як місце метаболізму хімічних сполук і біологічних компонентів, печінка особливо піддається їхньому шкідливому впливу [32–33].

На думку Е. А. Лужникова, варто розрізняти 2 основних патологічних механізми токсичних ушкоджень печінки: специфічний і неспецифічний [34]. При специфічному ушкодженні вирішальне значення надається безпосередній дії отрути на печінкову клітину, її ендоплазматичний ретикулум, з наступною дезорганізацією інтимних процесів внутрішньоклітинного метаболізму. Токсичні ушкодження печінки неспецифічного характеру розвиваються як наслідок порушення регіонального кровообігу [35].

Внаслідок різноманітної ролі печінки в життєдіяльності організму оцінка її функціональної здатності вимагає широкого набору методів. У зв'язку з цим у більшості токсикологічних досліджень обмежуються індикацією ранніх і найбільш чутливих ознак порушення функції печінки. Існує велике число показників і тестів, використовуваних для оцінки функціонального стану печінки [36–39].

Важливе діагностичне значення при захворюваннях печінки мають вміст церулоплазміну і прокоагулянтів. Ці речовини синтезуються ферментами паренхіматозних клітин печінки і секретуються у плазму. Зниження концентрації церулоплазміну при деяких захворюваннях характеризує не тільки зрив компенсаторних властивостей організму, але й свідчить про порушення білковосинтезуючої функції печінки, оскільки даний фермент відноситься до секреторних ферментів печінки [40, 41].

Зниження антиокиснювального резерву організму може бути зумовлене недостатнім синтезом ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ)

печінковими клітинами внаслідок токсичного ураження [42–43]. При проведенні підгострого та хронічного експерименту з речовинами гепатотоксичної дії поряд з визначенням вмісту індикаторних ферментів доцільним є визначення показників білкового обміну, згортальної системи крові, пігментовидільної функції печінки [44–46].

Вплив речовин, що володіють гепатотропним ефектом, проявляється на протеїнсинтезуючій функції печінки. Розвивається гіпопротеїнемія, яка зумовлена в основному гіпоальбумінемією і гіпофібриногенемією. Ступінь вираження гіпопротеїнемії є показником тяжкості процесу, що протікає в печінці [47–49].

Деякі автори пояснюють гіпопротеїнемію не лише пригніченням білковоутворюючої функції печінки, але і підвищенням проникності судинної стінки та виходом альбумінів з кров'яного русла [50]. При інтоксикаціях порушення транскапілярного обміну веде до втрат білків з капілярного русла, а токсико-дистрофічні зміни, які швидко розвиваються під впливом токсинів будь-якої етіології, не тільки не компенсують ці втрати, але і самі ведуть до різкого виснаження білоксинтезуючих систем. Результатом цього, як було встановлено є гіпоальбумінемія, яка супроводжується посиленням внутрішньо- і позаклітинного катаболізму білків внаслідок звільнення катепсинів і протеолітичних ферментів. У той же час, за даними окремих авторів, загальний вміст білка і білкових фракцій не вважається достатньо чутливим показником, оскільки змінюються лише при відносно тяжких ураженнях печінки [51, 52].

Печінка також відіграє головну роль в багаточисленних реакціях проміжного обміну вуглеводів. Вона є депо вуглеводів і регулює їх надходження в кров і в інші органи. Порушення її функції веде до зниження здатності організму до асиміляції вуглеводів. Вміст глікогену в печінці складає 5-7 % від її маси. Калій сприяє синтезу глікогену, а натрій – глікогенолізу. В печінці є обидва елементи, але в неоднаковій кількості.

Калію в тканині печінки в 10 раз більше, а натрію – в 2 рази менше, ніж у плазмі крові [53].

Найбільш важливим показником вуглеводного обміну є вміст глюкози у крові, однак цей показник не може характеризувати тільки функціональний стан печінки, тому що залежить також від стану інсулярного апарату підшлункової залози і гіпофізарно-адреналової системи [54].

Важливу інформацію дає морфологічне дослідження печінки, проведене в процесі експерименту чи після його закінчення. При впливі різних гепатотропних отрут можуть виявлятися специфічні порушення окремих функцій печінки, які пов'язані з особливостями хімічної будови і властивостями цих речовин, тому варто прагнути до різнобічного дослідження її функції і морфології [55–57].

Правильність оцінки хронічного впливу на організм шкідливих речовин залежить від вибору відповідних показників і тестів, які проводять з урахуванням даних літератури про токсикодинаміку речовини, яку вивчають у гострому і підгострому дослідах [58].

До найпоширеніших токсикантів, що мають виражену гепатотоксичну дію, відносяться: ряд лікарських засобів (снодійні, заспокійливі, дезінфікуючі, антисептики та ін.); засоби побутової хімії (інсектициди, фотохімічні препарати, барвники); синтетичні речовини (галоген похідні вуглеводнів, ароматичні, фосфор - і ртутьорганічні сполуки), продукти переробки нафти, металургії, алкоголь при його зловживанні, наркотики та ін. [59–62].

Серед усіх природних сполук, які потрапляють в організм людини, особливе місце займають солі натрію і калію оскільки вони широко використовуються в повсякденному житті. Незважаючи на те, що за даними гострої токсичності вони можуть не проявляти згубних для організму ознак, пролонговане їх уведення, навіть у низьких концентраціях, часто здатне призвести до розвитку інтоксикації внаслідок метаболічних відхилень в організмі, порушення гомеостазу [63–65].

1.2. Вплив водно-сольових розчинів з різним мінеральним складом на стан здоров'я людини

На сьогодні встановлено, що в організмі людини є понад 70 хімічних елементів таблиці Д. І. Менделєєва [66]. Біологічне значення мінеральних речовин в обміні речовин визначається їхньою участю в структурі і функції багатьох ферментів, у побудові кісткової тканини, підтриманні кислотно-лужної рівноваги і нормального сольового складу різних клітин і формених елементів крові, регуляції реакції внутрішньоклітинного обміну речовин і водно-сольового обміну. У кількісному співвідношенні в організмі вони діляться на макроелементи, якщо їх більш ніж 0,01 % від маси тіла (K, Na, Ca, Mg, P, Cl) і мікроелементи (Mn, Zn, Cr, Cu, Fe, Co, Al, Se). Основну частину мінеральних речовин організму складають хлористі, фосфорнокислі і вуглекислі солі натрію, калію, кальцію і магнію, які в рідинах організму знаходяться у вигляді катіонів і аніонів. Останні відіграють важливу роль у обміні мінеральних солей, води і органічних речовин, їх всмоктуванні і засвоєнні, створюють нормальні умови для роботи різних органів і систем організму [67, 68].

На даний час добре вивчена біологічна роль та фізіологічне значення 32 мінеральних речовин. На думку фахівців, серед них найбільш фізіологічно важливими є калій, магній, натрій, фосфор, кальцій, залізо [69, 70].

Більшість мікроелементів в максимальних концентраціях накопичуються в печінці, тому її часто вважають основним функціональним тканинним депо, яке відіграє важливу роль в регуляції їх обміну [71]. Печінка підтримує постійний вміст у крові цих речовин. У ній мікроелементи зв'язуються з різними біологічно-активними речовинами, надходять в кров, а з неї – в органи і тканини. Надлишок мікроелементів виділяється з жовчю. Деякі мікроелементи входять в склад ферментів, є їх активаторами, можуть бути структурними компонентами молекул гормонів, вітамінів, пігментів, впливати на ріст, розмноження, кровотворення, тканинне дихання та інші

функції [72, 73]. При критичному вмісті мікроелементів виникають біохімічні та морфологічні зміни в організмі та порушення його функціонального стану.

Від 1 до 25 % добової потреби хімічних речовин людина отримує з питною водою [74]. Хімічні елементи, які надходять в організм людини з водою і особливо з мінеральною, володіють більшою фізіологічною цінністю в порівнянні з тими елементами, які надходять із продуктами харчування, оскільки в процесі кулінарної обробки продовольча сировина, продукти харчування в деякій мірі втрачають свій якісний та кількісний макро- та мікроелементний склад. Для людини стосовно кожного макро- та мікроелементу існує межа. Зниження або перевищення вмісту того чи іншого елементу в питній воді не проходить для здоров'я людини безслідно. Недостатнє або надмірне їх надходження в організм, як правило, призводить до фізіологічних зрушень, а в окремих випадках є першопричиною формування патологічних станів [75]. Дані літератури свідчать про тісний зв'язок між мінеральним складом води і рівнем захворювання населення [76–78].

Величезний науково-дослідний матеріал, який накопичений в світовій літературі, не залишає сумнівів, що механізм дії питної води багатогранний і може створювати небезпеку для здоров'я людини [79–81]. Незважаючи на значну кількість робіт з вивчення впливу мінерального складу питної води на здоров'я населення, не всі дослідники прийшли до однозначних висновків щодо мінімального та оптимального вмісту солей у питній воді. Такий стан проблеми, з одного боку, пояснюється різноманітністю мінерального складу питних вод, в яких зустрічаються різні кількісні співвідношення макро- та мікроелементів, а з другого, – тим, що організм людини та експериментальних тварин одержує їх не тільки з водою, а також з харчовими продуктами [82].

Найважливіша функція натрію – забезпечення осмотичного тиску у міжклітинній рідині (потрібного для надходження у клітини біологічно дуже важливих глюкози, білкових та інших речовин) та для виведення з клітин до

міжклітинного простору відпрацьованих метаболітів. Від 44 до 50 % натрію міститься в міжклітинному просторі, 9 – 10 % – у самих клітинах, решта – у кістках [83]. Важливу роль має натрій як складова шлункового соку, впливає на тонус кровоносних судин, на нервові клітини. Він потрібний для підтримання кислотно-лужної рівноваги в організмі. На добу доросла людина має отримувати 3-5 грамів натрію. В умовах комфортного мікроклімату та помірного фізичного навантаження максимальна добова потреба здорової людини не перевищує 10-12 грамів. Надлишок натрію шкідливий для здоров'я. Він підвищує судинний тонус, є одним із провідних факторів ризику гіпертонічної хвороби, склерозу мозкових судин, гострих порушень мозкового кровообігу, підвищує кислотність внутрішнього середовища та схильність до алергічних реакцій, негативно впливає на запальні процеси. Натрій є чи не єдиним макроелементом, нестачу якого у повсякденному харчуванні сучасна людина не відчуває. Це пояснюється тим, що головним його джерелом є звичайна кухонна сіль. Слід відзначити, що у минулому багато поколінь нічого не знали про сіль та не вживали її як харчову добавку, що не позначалося негативно на їхньому здоров'ї [84]. В організмі натрій знаходиться у вигляді солей NaCl , NaHCO_3 , Na_2HPO_4 . Іонна форма складає 85 %, зв'язана з білками – 15 %.

Натрій є домінуючим катіоном плазми крові і позаклітинної речовини. Він відіграє важливу роль у підтриманні осмотичного тиску, нервово-м'язового збудження, набуханні колоїдів. Натрій зберігає і підтримує стабільність біоелектричного потенціалу мембран клітин, потенціює дію адреналіну, впливає на величину тону судин. Порушення в обміні натрію веде до перерозподілу, затримки або втрати рідини, від якої залежить зміна осмотичного тиску. Будь-яке, більш або менш значне зменшення натрію у позаклітинній рідині веде до зменшення її осмотичного тиску і до переходу води з позаклітинного простору в клітину або до збільшення фільтрації в гломерулах нирок і виведенню води з організму. При цьому знижується кількість міцно зв'язаної білками води і відповідно збільшується кількість

вільної води, що суттєво полегшує перехід води з позаклітинного простору [85].

Вплив натрію на організм цим не обмежується. Численні дослідження показують, що його концентрація в організмі піддається значним змінам під час перебування людини і тварин в екстремальних умовах. Обмеження рухової активності викликає зменшення натрію у серцевому м'язі, наднирниках і гіпоталамусі та підвищення у нирках, м'язах стегна, кістковому мозку, еритроцитах і плазмі крові [86, 87].

При значних втратах натрію, при зменшенні кількості введеного з їжею катіону до певної кількості відповідно зменшується і його виведення. При цьому концентрація натрію в крові і позаклітинній рідині в цілому не зменшується. Тільки при зменшенні надходження натрію до 0,25-0,5 г на добу концентрація його у позаклітинній рідині, а потім і в клітинах деяких органів (шкірі) помітно зменшується.

Тривале споживання води з умістом іонів натрію в середньому 250-350 мг/л, бікарбонатів 1000 мг/л при заданій твердості 0,2-1,5 ммоль/л веде до посилення смакової чутливості, збільшення кількості анацидних гастритів, підвищення екскреції креатиніну з сечею [9, 88].

Надлишок натрію в організмі виникає при надмірному його надходженні або затримці виведення. Затримка натрію призводить до затримки води, збільшення маси тіла, набряків. З підвищенням умісту натрію в питній воді з 1 до 7 ммоль/л артеріальний тиск (систоличний і діастолічний) крові у дітей підвищувався на 1,8 – 4 мм рт. ст. [89, 90]. Така ж залежність відмічалася у студентів, які споживали воду з умістом натрію 107 мг/л [91]. До недавнього часу гіпертензивні стани пов'язували з підвищеним вмістом хлористого натрію у їжі. Проте при споживанні низькосольової дієти (до 500 мг/день) 64 % добової кількості натрію людина все ж отримує з водою. Тому споживання питної води з умістом 100-125 мг/л натрію негативно впливає на здоров'я людей. У зв'язку з цим американська асоціація кардіологів рекомендувала норматив натрію у питній воді 20 мг/л [92].

Починаючи з робіт Кандрора І. С., Бокіної Г. І. (1963) [93], Драчева С. М. (1963) [94], вже відмічалось про негативний вплив натрію на організм людей і лабораторних тварин при тривалому надходженні з водою. Ці роботи, як і дані закордонних авторів дали можливість прийняти в якості нормативу вміст натрію на рівні $200,0 \text{ мг/дм}^3$ при загальній мінералізації $1000 (1500) \text{ мг/дм}^3$ [95].

Але в період інтенсивного вивчення космічного простору і масового запуску космічних кораблів, створення довготривалих орбітальних станцій знову звернули увагу на якість питної регенерованої води. Було встановлено, що при загальній мінералізації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ вміст натрію не повинен перевищувати $25,0 \text{ мг/дм}^3$ [96].

Всмоктування натрію практично повністю відбувається в кишках і у здорової людини в калі його майже немає. При проносі в рідкому стільці його може знаходитися значна кількість. Виділення натрію відбувається в основному із сечею. Деяка кількість його виводиться з потом. При споживанні 100 ммоль/дм^3 приблизно вся ця кількість щохвилини з током крові проходить через нирки, але з них тільки незначна частина виділяється із сечею. Близько 18 ммоль/хв натрію фільтрується через клубочки. З них приблизно 15 ммоль реабсорбується в проксимальних канальцях. У петлі Генле реабсорбується ще близько 1 ммоль . У дистальних канальцях всмоктується приблизно ще така ж кількість в обмін на іони калію. Процес реабсорбції в дистальних відділах канальцевої системи знаходиться під впливом альдостерону. Крім основного (альдостеронового) механізму регуляції виділення натрію, його екскреція залежить також від вмісту натрію в крові, обсягу фільтрації в клубочках, реакції крові і величини виділення калію [71, 97]. Більша частина натрію, що надходить, виділяється і циркулює в організмі, представлена хлоридом натрію.

Коливання концентрації натрію в позаклітинній рідині переважно визначається співвідношенням між уведенням і виділенням води, ніж споживанням і екскрецією натрію. У здорової людини концентрація натрію в

крові досить постійна і складає близько 142 ммоль/л [83, 84].

Якщо концентрація натрію в крові зменшується нижче 135 ммоль/л, розвивається гіпонатріємія. Загальний вміст натрію в організмі при цьому може бути зменшений, без зміни або навіть збільшений. Гіпонатріємією супроводжуються багато тяжких захворювань [86]. Причини зниження концентрації натрію в крові можна розділити на три групи: а) втрата солі організмом, б) розведення позаклітинної рідини надлишком води, в) часткове переміщення натрію в клітини внаслідок їх гіперосмолярності [99].

Втрата солі відбувається при надмірному виділенні різних соків і екскретів. Впродовж 24 годин при стані тяжкої блювоти може бути втрачено 15 %, при проносі – 7,5 %, при поносі і блювоті – 22,5 %, унаслідок сильного потіння – 14 % усієї кількості натрію. У таких випадках вживання води без солі веде до зниження концентрації натрію в позаклітинній рідині. Розвиток цієї форми гіпонатріємії як правило відбувається на тлі зневоднення. Гіпонатріємія на ґрунті надлишкового розведення водою позаклітинної рідини відбувається, наприклад, при водному отруєнні. У цьому випадку загальна кількість натрію в організмі не зменшується. Гіпонатріємія від розведення буває у хворих з набряками і після операцій. Зазвичай вона протікає при підвищеному загальному вмісті натрію, у надлишку розведеного водою [83, 84, 98].

Зниження концентрації натрію в крові настає іноді внаслідок втрати клітинами частини калію і зниження внутрішньоклітинного осмотичного тиску. Частина натрію переміщається при цьому в клітини, і його концентрація в крові падає. Загальна кількість його в організмі в таких хворих не змінюється. Подібні порушення мінерального балансу спостерігаються у хворих на туберкульоз зі зниженням маси, а також іноді в післяопераційному періоді [99]. Уміст калію в крові в цих випадках буває зниженим. Його введення підвищує концентрацію натрію в плазмі. Ця форма гіпонатріємії протікає без симптомів і не вимагає терапевтичних втручань.

Обмін натрію тісно пов'язаний з обміном калію. Калій – типовий внутрішньоклітинний елемент з вираженою активністю катіона, який має різнобічне фізіологічне значення. Разом із натрієм він забезпечує обмін речовин між клітинами та тканинною рідиною, підсилюючи або послаблюючи виведення з організму шкідливих шлаків. Калій необхідний для нормального функціонування серцево-судинної системи, для нормального скорочення серцевого м'яза. Від калію залежить процес передавання нервового збудження м'язів, їх працездатність, синтез білків та глікогену, виведення з організму надлишку натрію та рідини [9, 84, 100]. Нестача калію негативно позначається на органах травлення, послаблює загальний тонус організму. Виведенню калію сприяють деякі лікарські речовини (антибіотики, сечогінні та проносні засоби), велике нерве напруження. Добова потреба дорослої людини становить приблизно 2,0 грама [101,102]. Потреба в даному елементі вища у підростаючому організмі. Основна маса його (83 – 89 % добової потреби) надходить в організм людини з овочами, фруктами, хлібом, а також з молоком. У організмі здорової людини міститься близько 160 г калію (від 136 до 175 г). З них тільки 1,5 – 2 % міститься в позаклітинній рідині. Приблизно 98 % усього калію знаходиться в клітинах. В сироватці крові дорослої людини міститься 3,6 – 5,3 ммоль/л, в еритроцитах – 79,8 – 99,3 ммоль/л. Основний резервуар K^+ – м'язи та печінка [82, 103].

Калій відіграє важливе значення у фізіологічних процесах скорочення м'язів, у функціональній діяльності серця, у проведенні нервових імпульсів, ферментативних процесах та обміні речовин, бере активну участь у синтезі і ресинтезі глікогену. Дефіцит калію порушує утилізацію вуглеводів. Якщо в організмі калію мало, то порушується фосфорилування, яке призводить до зміни гліколізу зі сповільненням переходу молочної кислоти у щавлеву і оцтову, перетворення яких супроводжується виділенням енергії, необхідної для клітинного харчування, тканинного дихання і обмінних процесів,

знижується кількість білків. Тому порушення балансу калію впливає на функцію серцево-судинної, дихальної, травної та інших систем [100, 102].

Всмоктування калію відбувається найактивніше в тонкій кишці 80 – 90 % введеного калію виділяються із сечею, решта – з калом і з потом. У нирках впродовж доби фільтрується 36 г калію, 32 г із них реабсорбується [67, 68]. Фільтрується він у клубочках, реабсорбується в канальцях нирок. Іони калію із клітин канальців обмінюються з іонами натрію, які знаходяться у їхньому просвіті. Кишками виділяється калію значно більше, ніж натрію. Це залежить не тільки від меншого його всмоктування, але й від секреції калію з крові в просвіт кишок. Калій, що всмоктався, обмінюється з клітинами. Відкладання глікогену в печінкових і м'язових клітинах супроводжується фіксацією ними калію (до 50 – 150 ммоль/л). Глікогеноліз призводить до виведення калію в кров (на 250 г глікогену – приблизно 75 ммоль калію). При розпаді клітин на 2,0 г білка виділяється близько 1 ммоль калію або на 1 г азоту – 3 ммоль калію [67, 73, 102]. Зміна цього співвідношення свідчить про порушення балансу калію.

Вміст калію в позаклітинній рідині – це кінцевий результат взаємодії його надходження ззовні, споживання клітинами і виділення з організму. Сталість концентрації калію в плазмі у здорової людини свідчить про достатню точність регулюючих її механізмів, серед яких важлива роль належить альдостерону, що знижує реабсорбцію його в канальцях. Підвищене виділення калію під впливом альдостерону відбувається пропорційно надлишковій екскреції азоту. Збільшення калію в крові при недостатності наднирників буває пропорційно його підвищенню в клітинах [100, 102, 103]. Виділення калію нирками підпорядковується ще більш складним закономірностям, ніж екскреція натрію. Калій не тільки фільтрується і реабсорбується, але й секретується канальцями. Виділення калію нирками продовжується і при дефіциті його в їжі, досягаючи в цьому випадку 40 ммоль/добу. Таким чином, може створюватися дефіцит калію в організмі при недостатньому його споживанні (при відсутності апетиту у

лежачих хворих, при парентеральному харчуванні та ін.). Крім альдостерону, виділення калію із сечею підсилюють дезоксикортикостерон, адренкортикотропний гормон. Особливо значно зростає його секреція при підвищеному введенні натрію. Калій у клітинах частково заміщується натрієм, надходить у позаклітинну рідину і виводиться нирками. При недостатності нирок у таких випадках настає гіперкаліємія, незважаючи на збіднення клітин калієм. При введенні великої кількості хлористого натрію калій переходить з клітин у позаклітинний простір. При цьому відбувається порушення серцевої діяльності аж до його зупинки, водночас введення екзогенного калію викликає розширення судин серця [91, 104].

Виділення калію підсилюється при нестачі води, травмах, стресових станах і особливо при алкалозах. Зменшення виділення калію буває після усунення причин тривалої його недостатності. При цьому калій надходить у клітини настільки інтенсивно, що можуть виникати небезпечні гіпокаліємії. Низький рівень екскреції зберігається, поки не ліквідується дефіцит. Мала кількість калію в сечі може також свідчити про порушення видільної функції нирок і супроводжуватися в таких випадках небезпечною гіперкаліємією [100,102].

При великих втратах калію в організмі натрій надходить у клітини, займає його місце, щоб компенсувати осмотичний дефіцит. Але оскільки натрій не може брати участь у енергетичних процесах, будучи індиферентним з точки зору обміну електронів, то ці процеси зупиняються. Тому перенос натрію в клітини є токсичним. Це явище називається трансмінацією і показує, що іони можна замінити з точки зору осмотичної, але не з хімічної.

Обмін калію знаходиться у тісному зв'язку як з обміном натрію так і з іншими електролітами, і потреба організму у цих елементах тісно пов'язані між собою. Паралельно з вивченням дії різних концентрацій натрію на організм тварин вивчалась і дія калію, що видно з ряду робіт [93–96, 104]. Необхідно відмітити, що калій є більш активний стосовно організму

споживачів питної води, ніж натрій. Було встановлено, що концентрація калію в дозі понад $2,5 \text{ мг/дм}^3$ викликає зміни в організмі споживачів. Правда згідно Міжнародного стандарту на питну воду концентрація калію у питній воді допускається на рівні $12,5 \text{ мг/дм}^3$. Залишається не вивченою роль води в забезпеченні організму іонами калію [93-96, 105, 106].

Іони K^+ і Na^+ є головними компонентами системи іонного гомеостазу організму, приймають участь у різноманітних біохімічних перетвореннях і вважаються малотоксичними. Токсичність солей калію і натрію визначається, як правило, токсичністю їх аніонів. Токсичність хлориду натрію для людини, яка встановлена за мінімальною летальною дозою, що становить $8,2 \text{ г/кг}$ при пероральному введенні, визначається величиною $0,85$. Точних даних по токсичності хлориду калію для людини не встановлено. Для щурів при внутрішньоочеревинному введенні LD_{100} (NaCl) дорівнює $5,0 \text{ г/кг}$, LD_{100} (KCl) – $0,83 \text{ г/кг}$. Таким чином, в однакових умовах іони K^+ набагато токсичніші, ніж іони Na^+ [106].

Надлишкове надходження іонів K^+ і Na^+ викликає перевантаження відповідних систем регуляції гомеостазу і порушення метаболічних процесів. В епітелії шлунково-кишкового тракту і ниркових каналцях розвивається запалення, яке часто приводить до некрозу тканини [99, 103].

Збільшення концентрації натрію у позаклітинному середовищі веде до часткового заміщення клітинного калію натрієм, зменшенню нормальної іонної асиметрії і до часткової деполяризації клітин. Це сприяє підвищенню тону м'язів і фібриляції серця. Те ж саме викликає збільшення кількості калію у позаклітинному середовищі. Надлишкова концентрація калію в плазмі може бути небезпечною. Гіперкаліємія порушує функцію нервової системи, нервово-м'язового апарату. Виникає слабкість, паралічі кінцівок, парестезії, можлива раптова зупинка серця [99, 103, 106].

Таким чином, узагальнюючи вище викладене, можна відмітити, що натрій і калій є незамінні елементи живого організму. Вони володіють вираженим гомеостазом і паралелізмом – зміна концентрації одного впливає

на вміст іншого. Як нестача, так і надлишок натрію і калію в організмі веде до розвитку патологічних процесів. Основними джерелами їх надходження є харчові продукти. Однак, повністю виключити вплив води з різним умістом елементів, які вивчаються, на організм людини, неможливо.

Результати аналізу накопичених даних не залишають сумніву щодо наявності зв'язку між хімічним складом питної води і станом здоров'я населення. Вплив питної води на стан здоров'я населення визначається мінеральним складом і концентраціями макро - і мікроелементів. Негативний вплив питної води на організм населення обумовлений комбінованою дією її складових і носить різнонаправлений характер, що може проявлятися як напругою регуляційно-адаптаційних систем, так і клінічно вираженими патологічними змінами різних органів і систем. Вивчення взаємозв'язку та механізму таких змін потребує комплексного підходу, з використанням експериментальних та епідеміологічних досліджень, з урахуванням умов водокористування, санітарно-гігієнічної характеристики і мінерального складу питної води, а також соціально-гігієнічних факторів. Проте в опрацьованій нами літературі недостатньо даних про дію цих іонів на функцію печінки при надходженні з питною водою в різних концентраціях і комбінаціях, тому ми вирішили вивчити закономірності їх дії на організм споживачів при надходженні з питною водою.

1.3. Синдром ендогенної інтоксикації за патологічних процесів у печінці

За сучасними уявленнями, перебіг і наслідки токсичних уражень печінки, як і багатьох інших захворювань внутрішніх органів, визначається певною мірою розвитком ендогенної інтоксикації (EI), яку можна охарактеризувати як неспецифічний за більшістю клінічних і біохімічних проявів синдром, що характеризується невідповідністю між утворенням і

виведенням як продуктів нормального обміну, так і речовин спотвореного метаболізму [107–109].

Серед основних шляхів формування ЕІ організму можна виділити наступні: ретенційний – в результаті порушення процесу виведення з організму кінцевих продуктів метаболізму; обмінний – в результаті порушення внутрішньоклітинного гомеостазу та накопичення в організмі вторинних метаболітів у надмірній кількості; резорбтивний – зумовлений масивним утворенням і наступною резорбцією в організмі продуктів тканинного розпаду; інфекційний – викликаний дією токсичних чинників інфекційної природи в організмі.

До розвитку ЕІ в організмі призводять також, хімічні сполуки екзогенного походження та фізичні чинники. За умов патології рідко створюється ситуація, коли ЕІ формується лише через один із вказаних шляхів. Частіше поява та нагромадження ендогенних токсинів є результатом поєднання різних за етіологією патогенних факторів, взаємообумовлених наявністю чисельних нервових, гуморальних, ендокринних та креаторних зв'язків, які мають автокаталітичні властивості і відрізняються каскадним характером розвитку [110–112].

ЕІ – це складний багатоступінчастий, здатний до прогресування патологічний процес, який характеризується фазовим перебігом. За останні роки, було з'ясовано, що ЕІ супроводжує всі захворювання та їх ускладнення [113–117]. Вважається, що реакція організму на дію різних за етіологією факторів є неспецифічною, розвивається за одними і тими ж закономірностями і призводить до однакових порушень метаболізму в клітинах. За наявності патологічного вогнища, в організмі відбувається накопичення проміжних продуктів порушеного обміну, ендогенних і бактеріальних токсинів, біологічно активних речовин, які потрапляють у кров, лімфу, інтерстиційну рідину і поширюються з патологічного вогнища. Ці речовини не викликають клінічної симптоматики, якщо захисні системи організму в стані знешкодити їх, хоча існує прихований ендотоксикоз (перша

стадія – I) при будь-якому патологічному стані. Друга стадія (II) – накопичення продуктів первинного афекту, характеризується руйнуванням природних бар'єрів, порушенням функціонального стану видільної, детоксикуючих (мікросомального окиснення, кон'югації), монопуклеарно-макрофагальної систем, початком накопиченням ендогенних токсинів в організмі [118–120].

Включення, напруження і наступна декомпенсація регуляторних і захисних систем (регуляція агрегатного стану крові, калікренін-кінінової, імунно-компенсаторної, перекисного окиснення) ведуть до накопичення продуктів цих систем в токсично високих концентраціях і появи речовин їх спотвореного функціонування (аутоантитіл, комплексів фібриногену і гепарину з тромбогенними білками, вільних радикалів, нестабільних гідроперекисів). Розвивається стадія декомпенсації регуляторних систем і аутоагресії (стадія III). Токсичні продукти, утворені в I – III стадіях проникають у клітини, викликаючи порушення внутрішньоклітинного обміну, збільшення проникності та пошкодження біологічних мембран і цитоліз, що веде до порушення розподілу і дисемінації цитолокалізованих речовин і появи патологічних метаболітів – стадія спотвореного метаболізму (стадія IV). Патохімічні зрушення, спричинені ендотоксикозом на системному рівні ведуть до збільшення проникності судин, вазодилатації, скорочення життєвого циклу та руйнування клітинних елементів крові, пошкодження судинного ендотелію тканин та формування синдрому поліорганної недостатності (стадія V) [121, 122].

Гостру ниркову та печінкову недостатність, опікову хворобу, інфекційні хвороби, гострі захворювання черевної порожнини, а також токсикози, викликані дією ксепобіотиків, супроводжує ЕІ [115–118, 120–123], що спричиняє посилення процесів катаболізму з утворенням нових токсичних продуктів. За даними багатьох авторів до таких речовин належать, так звані молекули середньої маси (МСМ) – сполуки з молекулярною масою 300 - 5000 Да, які вважаються неспецифічними маркерами ЕІ будь-якого

походження [124–126]. МСМ вважаються гетерогенною групою речовин, до складу якої входять поліпептиди і ароматичні амінокислоти, накопичення яких відбувається при порушенні функціональної здатності систем детоксикації і посиленому катаболізмі білків, нуклеопротейнів, деяких гуморальних регуляторів (інсулін, глюкагон, спермін, вітаміни). Сюди відносять і речовини вуглеводної природи, похідні глюкуронової кислоти і деяких спиртів, інші не ідентифіковані сполуки, які самі по собі можуть мати пошкоджувальний і токсичний вплив на мембрани клітин, збільшувати проникність судин, викликати тканину гіпоксію [127–128]. Хоча ці речовини є складовими компонентами відповідних біологічних рідин в нормі, проте, при всіх патологічних станах констатовано, що їх співвідношення та концентрація змінюються, встановлено кореляційні зв'язки між цими змінами та тяжкістю перебігу токсичного процесу [129–130]. Молекули середньої маси визначають темп розвитку синдрому ендогенної інтоксикації внаслідок їх впливу на основні гомеостатичні системи.

Утворення надмірної кількості МСМ в організмі й розподіл їх у біологічних рідинах зумовлений порушенням рівноваги між процесами анаболізму і катаболізму в бік останнього, що сприяє ураженню токсичними метаболітами відповідних органів та порушенню детоксикуючої функції печінки і видільної функції нирок. МСМ це речовини, які мають різну масу, природу та функції. Зміни вмісту і складу фракцій середніх молекул характерні для патогенезу ряду захворювань. Однак, при оцінці змін в концентрації МСМ необхідно надавати значення кількісним відхиленням не лише в бік збільшення, але і в бік їх зниження, а також і співвідношенням вимірюваних [131].

Токсична дія МСМ пов'язана насамперед із змінами проникності мембран, мембранного транспорту та роз'єднувальним впливом МСМ на процеси окисного фосфорування. Окрім цього, МСМ сприяють гемолізу еритроцитів, гальмують утворення глюкози в них, знижують синтез ДНК та глобіну в еритроблестах, порушують вуглеводневий обмін, пригнічують

синтез білка, пошкоджують гепатоцити, дезінтегрують функції лімфоцитів [132, 133].

В літературі є відомості про роль МСМ при хронічній нирковій недостатності, опіковій хворобі, ішемічній хворобі серця, гострих порушеннях мозкового кровообігу, перитоніті, хронічному панкреатиті, інфекційному ендокардиті, онкологічних захворюваннях, при інфекційних захворюваннях вірусної і бактеріальної етіології, токсичних ураженнях печінки і ряді інших захворювань [137–140].

Дестабілізація плазматичних мембран та мембран органел – одне з основних явищ, що лежить в основі цілого ряду патологічних процесів і пов'язане з підвищеним білковим катаболізмом або деструкцією тканин, ушкодженням видільних і детоксикаційних систем організму [134, 135].

За дії токсичного агенту на організм в клітині відбуваються такі зміни:

- прискорення окиснювальних процесів, утворення органічних перекисів, звільнення і активація ДНКаз і РНКаз;
- звільнення катепсинів, які викликають посилений протеоліз білків;
- збільшення кількості фосфатаз, які ведуть до порушення молекули мононуклеотидів і глюкозофосфатів;
- активація ферментів, які зумовлюють лабілізацію ліпопротеїнових компонентів клітинних мембран і клітинних органел, зокрема, мітохондрій і лізосом, що веде до роз'єднання процесів дихання і фосфорилування, пригнічення синтезу АТФ і біосинтезу білка;
- активація ферментів в результаті порушення лізосомальних мембран, які різко підвищують гліколітичні процеси в мукополісахаридах базальних мембран, що супроводжується порушенням їх проникності [147].

Порушення цілісності еритроцитарної мембрани, а також зміни властивостей поверхні ліпідного бішару та конформації білків під впливом токсичних речовин, змінює функціональну здатність еритроцитів зв'язувати різні сполуки, що лежить в основі визначення еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ). Маючи велику загальну поверхню, еритроцити зв'язують

ряд фізіологічних сполук – поліпептиди, жирні кислоти, біологічно активні ендогенні токсини та ін. Зв'язувальна властивість еритроцитів знаходиться в прямій залежності від електричного потенціалу їх поверхневих мембран і номінальної життєдіяльності клітини. Під дією ендогенних токсинів на мембранах клітини відбуваються трансформаційні зміни детермінантних молекулярних груп, що модулюють їх сорбційну активність, у тому числі й стосовно вітальних барвників, таких як метиленового синього. За патологічних процесів збільшується адсорбція полярного, практично непроникного для еритроцитів, метиленового синього [148–150].

Таким чином, уявлення про патогенез ЕІ базується на визначенні провідної ролі в ній мембранодеструктивних процесів. Для будь-яких фізіологічних чи патологічних впливів на клітину, об'єктом стає плазматична мембрана. Плазматична мембрана, за сучасними уявленнями, є рухомою універсальною структурою, яка крім бар'єрної виконує цілий ряд інших функцій – регуляторну, антигенну, транспортну, рецепторну. Вона забезпечує структурно-функціональну цілісність клітини, підтримує на необхідному рівні інтенсивність обмінних процесів, іонного гомеостазу, їхню нейрогуморальну та гормональну регуляцію [145, 148, 149]. За дії на клітину патогенного агента можуть виникати зміни як у білковій, так і ліпідній частині мембран. Ліпіди мембран знаходяться в нестабільному стані і здатні змінювати структуру як при фазових переходах, так і при взаємодії з іншими молекулами. Тобто, властивості біомембрани будуть визначатися ліпідним складом та ліпід-білковою взаємодією [136].

Найдоступнішою для досліджень клітинних (плазматичних) мембран є еритроцитарна мембрана. Тест проникності еритроцитарних мембран, на думку багатьох авторів, є одним із критеріїв впливу ЕІ на плазматичну мембрану, оскільки всередині еритроцита відсутні органели. Резистентність еритроцитів до гемолізу характеризує рівень ліпідних антиоксидантів в еритроцитах таких, як токоферол [137, 138]. Підвищення гемолізу еритроцитів спостерігалось при атеросклерозі, ішемічній хворобі серця,

больових стресах різної етіології, ураженнях печінки алкоголем та іншими сполуками, в тому числі ксенобіотиками [139, 140]. Визначення показників ЕІ є також важливим критерієм для оцінки тяжкості ураження печінки, ефективності систем детоксикації організму [141, 142].

1.4. Роль процесів ліпопероксидації і порушення антиоксидантної системи в патогенезі токсичних уражень печінки

В останні роки дослідники надають великого значення вивченню процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) для оцінки стану організму. Враховуючи зростаючі темпи забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками, більшість яких негативно впливають на метаболізм, стає зрозумілим значення проведення дослідів у цьому напрямі. Усі вони залежно від умов можуть порушити рівновагу процесів ПОЛ в організмі та привести до тяжких захворювань [143, 144].

ПОЛ – нормальний фізіологічний процес, який відбувається в усіх тканинах живих організмів, але на низькому рівні і в стаціонарному режимі із стабільною концентрацією радикалів, що сприяє підтриманню гомеостазу. Через стадію пероксидних похідних поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) здійснюється біосинтез простагландинів. Утворення гідроперекису холестерину є однією з ланок синтезу деяких стероїдних гормонів. З допомогою мітосомальної системи ПОЛ проходить регуляція активності мембранозв'язаних ферментів ендоплазматичного ретикулуму і, напевно, здійснюється альтернативний шлях окиснення ненасичених жирних кислот. ПОЛ відіграє важливу роль в перебудові мембранних структур, в регуляції йонного транспорту, спрямованого на зміну активності мембранозв'язаних ензимів [145–148].

Підвищення вмісту продуктів ПОЛ відмічено при різних захворюваннях, викликаних як ендогенними, так і екзогенними причинами. Активація ПОЛ спостерігається за багатьох захворювань печінки: вірусних

гепатитах, цирозах печінки, холециститах [149–152]. Також важливу роль ПОЛ відіграє в патогенезі уражень печінки багатьма ксенобіотиками [153].

Оптимальний субстрат процесу ПОЛ – фосфоліпиди біомембран, а точніше, ненасичені жирні кислоти (лінолієва, ліноленова, арахідонова), а безпосередньою мішенню атаки окислювальних радикалів є подвійні зв'язки їхніх молекул. Від умісту цих речовин залежить стан, рухливість мембран, виконання ними важливих фізіологічних функцій (диференційна проникність, активний транспорт іонів і метаболітів, захисна і опорна функції, участь у передачі збудження). Пошкодження цих компонентів мембран в процесі ПОЛ негативним чином відображається на всіх цих функціях та істотно їх змінює [154–155]. Неперервність ліпідного бішару мембрани визначає її тотальну гідрофобність, неможливість проникнення через мембрану води, гідрофільних субстратів і метаболітів, іонів, кисню. Наявність вбудованих у мембрану білків передбачає виконання ними різноманітних біологічних функцій, перш за все ферментативних. Рецепторні білки взаємодіють із гормонами та іншими біологічно активними речовинами, передаючи їх сигнали всередину клітини. Інтегральні білки мембран, каналотворювачі білки здійснюють активний регулюючий транспорт іонів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}), кисню, метаболітів, приймають участь у формуванні заряду мембран, їх поляризації. Поява гідрофільних продуктів окиснення ліпідів внаслідок активації процесів ПОЛ порушує неперервність ліпідного бішару мембран в гідрофобних ділянках, створює умови для пасивного транспорту іонів і метаболітів, і тим самим, в залежності від активності окиснювальних реакцій, порушує координацію і специфічність мембранних процесів [156–160]. Ще більш важливе значення має вплив активних продуктів ПОЛ на мембранні білки, їх структуру і функції. Зумовлені окиснювальним стресом конформаційні модифікації білків мембран проявляються у зміні активності мембранозв'язаних ферментів, ефективності реалізації функцій білків-каналотворювачів, інтегральних білків, зниженні регуляторного впливу гормонів, медіаторів. Окиснена

модифікація білків, яка є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, виявлена при запальних процесах та інших захворюваннях [161–164].

Інтенсивність вільнорадикального окиснення (ВРО) визначається, з одного боку, швидкістю утворення ініціаторів переокиснення – вільних радикалів, а з іншого – функціональним станом АОС [165, 166]. До ферментативної АОС зараховано ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза), які перешкоджають вільнорадикальному окисненню або нейтралізують вже утворені вільні радикали чи ліпоперекиси [167–169]. До неферментативної антиоксидантної системи включена чисельна група ендогенних сполук – біоантиоксидантів, які при взаємодії з вільними радикалами або гідроперекисами здатні переривати процес ПОЛ [170–171].

Ряд дослідників виділяють три основні ланки системи антиоксидантного захисту. Перша з них спрямована на знешкодження та утилізацію активних форм кисню. Її представляють супероксиддисмутаза, каталаза і група пероксидаз, які діють за участю таких донаторів атомів водню, як НАДФН, аскорбінова кислота тощо. Друга ланка пов'язана з обміном глутатіону і активністю ферментів глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. До третьої ланки відносять систему церулоплазмін-трансферин, яка регулює рівень іонів відновленої форми заліза (Fe^{2+}), що вважається потужним ініціатором вільнорадикального екзогенного окиснення [172–174]. Зрив антиоксидантного захисту внаслідок будь-якого екзогенного впливу призводить до посилення ВРО і ПОЛ [175–179].

Каталаза – фермент, який розкладає пероксид водню, каталізуючи реакції двох типів – каталазну і пероксидазну. КТ поширена в організмі людини і тварин, при цьому найбільша її кількість знаходиться в еритроцитах, печінці та нирках, концентрація її в мозку, щитовидній залозі, гонадах мала. Це гемумісний фермент, який локалізований переважно в пероксисомах клітин, де його концентрація досягає 10^{-6} М [180–182]. Велика молекулярна маса ферменту перешкоджає його проникненню через клітинну

мембрану. Розкладання H_2O_2 каталазою здійснюється в два етапи. При цьому в окисненому стані каталаза працює і як пероксидаза, каталізуючи окиснення спиртів чи альдегідів. Крім цього, каталаза може виступати джерелом утворення активованих кисневих метаболітів. Так, біля 0,5 % O_2 утвореного в результаті розкладу H_2O_2 знаходиться в збудженому синглетному стані. Активність каталази вивчалась при різних станах, що супроводжуються розвитком процесів ВРО [183–184].

Пероксидази – ферменти, які каталізують окиснення різних органічних сполук, що мають в своїй молекулі водень перекису водню з утворенням води. Є пероксидази досить чутливі до природи субстрату, так звані специфічні, а є не дуже чутливі. Пероксидази в організмі тварин знаходяться в еритроцитах [185, 186].

Церулоплазмін – мідьмісний білок α_2 -глобулінової фракції крові людини і тварин. ЦП є типовим глікопротеїном, що відіграє важливу роль у підтримці функціональної активності ретикулоендотеліальної та імунної систем у забезпеченні ряду процесів клітинного метаболізму. Він є основним антиоксидантом і приймає безпосередню участь у нейтралізації вільних радикалів, які утворюються в організмі, перекисних сполук, ароматичних амінів, гістаміну [187, 188]. Синтез плазматичного ЦП відбувається переважно власними клітинами печінки. ЦП чутливий до дії протеолітичних ферментів, під впливом яких він розпадається. Зменшується кількість ЦП при зниженні синтезу, підвищеній втраті білка, що може спостерігатися при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, печінки і нирок [189–191].

Отже, активація процесів ВРО і порушення функціонування систем АОЗ є важливим моментом у патогенезі гострих і хронічних уражень ксенобіотиками різних органів в тому числі печінки. Дані літератури з цього приводу розрізнені і в багатьох випадках суперечливі, що не дозволяє скласти уявлення про цілісну картину дисбалансу між активністю ПОЛ і функціонуванням антиоксидантної системи організму при токсичному ураженні печінки.

Резюме

Проведений огляд літератури свідчить, що дані про токсичний вплив іонів натрію і калію на функції печінки малочислені і проблема до кінця не вивчена. Наведені літературні дані мають розбіжності у висвітленні дії різних концентрацій цих іонів на організм. Результати аналізу накопичених даних не залишають сумніву щодо наявності зв'язку між хімічним складом питної води і станом здоров'я населення. Вплив питної води на стан здоров'я населення визначається мінеральним складом і концентраціями макро- і мікроелементів. Негативний вплив питної води на організм населення обумовлений комбінованою дією її складових і носить різнонаправлений характер, що може проявлятися як напругою регуляційно-адаптаційних систем, так і клінічно вираженими патологічними змінами різних органів і систем. Вивчення взаємозв'язку та механізму таких змін потребує комплексного підходу, з використанням експериментальних та епідеміологічних досліджень, з урахуванням умов водокористування, санітарно-гігієнічної характеристики і мінерального складу питної води, а також соціально-гігієнічних факторів.

Не до кінця розкритими залишаються багато питань впливу іонів натрію і калію на білковосинтезуючу, вуглеводну функції печінки, розвиток ендогенної інтоксикації, роль вільних радикалів і стан антиоксидантної системи. Підвищений у крові вміст певних фракцій МСМ при ураженні вказує не лише на ступінь інтоксикації але, й на утворення захисних компонентів, які адаптують організм до складних умов. Визначення показників ЕІ є важливим критерієм оцінки тяжкості ураження печінки, а також ефективності систем детоксикації і корекції. Активація процесів ВРО і порушення функціонування систем АОЗ є важливим моментом у патогенезі гострих і хронічних уражень печінки ксенобіотиками. Дані літератури з цього приводу розрізнені і в багатьох випадках суперечливі, що не дозволяє скласти уявлення про цілісну картину дисбалансу між активністю ПОЛ і функціонуванням антиоксидантної системи організму при токсичному ураженні печінки.

Розповсюдженість іонів натрію і калію в природних питних водах, різна комбінація їх концентрації вимагає спеціального вивчення, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Враховуючи мету і завдання, які поставлені в дисертаційній роботі, а також сучасні уявлення про патогенез і принципи лікування токсичних уражень організму, нами було вибрано наступний методологічний підхід та комплекс лабораторних методів дослідження.

2.1. Відбір тварин для дослідження

Для вивчення дії іонів натрію і калію на організм тварин використовували нелінійних білих щурів-самців з масою тіла 200-220 г. Усі тварини утримувалися на стандартному раціоні віварію, мали вільний доступ до води і споживали її досхочу. Температура і вологість повітря у віварії відповідала встановленим вимогам [192]. Догляд за тваринами та всі маніпуляції проводили у відповідності з положенням „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986 р.), а також „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) та вимог додатку до ”Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”, затверджених наказом Міністерства охорони здоров’я № 755 від 12 серпня 1977 р. „Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин”. Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 18 від 19.01.2009 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи на експериментальних тваринах не виявлено.

В процесі роботи всього використано 72 білих щурів. Усім тваринам давали водно-сольовий розчин, який відрізнявся різним умістом іонів натрію і калію. В кожен експериментальну групу було включено по 12 тварин. Всі піддослідні тварини були поділені на такі групи: 1-а група – контрольна, тварини якої пили водно-сольовий розчин (питна вода) без додавання Na^+ і K^+ . Тварини 2-ї групи споживали водно-сольовий розчин з умістом іонів натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$, 3-ї групи – з іонами калію у концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$, 4-ї групи – з добавкою Na^+ в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і K^+ $10,0 \text{ мг/дм}^3$, 5-ї – відповідно Na^+ $50,0 \text{ мг/дм}^3$ і K^+ $5,0 \text{ мг/дм}^3$, 6-ї – Na^+ $25,0$ і K^+ $2,5 \text{ мг/дм}^3$. Основою для приготування водно-сольового розчину була натуральна питна вода гідрокарбонатно-кальцієвого класу із Тернопільського міського водогону, яка за показниками хімічного і бактеріологічного складу повністю відповідає вимогам Державних норм і правил України № 136/1940 “Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання” [193]. Забір води проводився з алювіального горизонту із свердловин глибиною біля 28-38 м розташованих на лівому березі Тернопільського ставу на відстані 50-100 м від урізу води. Опосередковані показники якості питної води за результатами хімічної лабораторії Тернопільської міської санепідстанції наведено в таблиці 2.1.

Для приготування водно-сольового розчину з необхідною концентрацією іонів натрію і калію питну воду змішували із дистильованою у співвідношенні 1:3. Одержана вода відповідала вимогам вказаного вище стандарту на питну воду і дозволяла одержувати розчин з необхідною концентрацією іонів натрію і калію. Для корекції концентрації іонів використовували хімічно чисті солі натрію і калію хлоридів. Необхідну кількість елементів розраховували виходячи із співвідношення іонів у сполуках NaCl і KCl , з урахуванням їх концентрації у питній воді.

Тварин виводили з експерименту методом кровопускання під тіопентал-натрієвим 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.

Таблиця 2.1

Показники фізико-хімічного складу питної води

| Показники якості води | В о д а | |
|--|---------------|---------------|
| | З водогону | Для досліду |
| Запах, ПР | 0 | 0 |
| Присмак, ПР | 0 | 0 |
| Каламутність, НОК | 0 | 0 |
| Колірність, град | 0 | 0 |
| рН, од. | 7,7 | 7,7 |
| Загальна жорсткість, мг-екв./дм ³ | 7,0 - 7,6 | 1,7 - 1,9 |
| Кальцій, мг/дм ³ | 80,0 - 86,0 | 20,0 - 22,2 |
| Магній, мг/дм ³ | 37,2 - 39,6 | 9,3 - 9,9 |
| Натрій, мг/дм ³ | 24,0 - 32,6 | 6,0 - 8,2 |
| Калій, мг/дм ³ | 3,2 - 4,0 | 0,8 - 1,0 |
| Хлориди, мг/дм ³ | 49,4 - 55,8 | 12,3 - 14,0 |
| Сульфати, мг/дм ³ | 35,2 - 38,4 | 8,8 - 9,6 |
| Лужність, мг/дм ³ | 398,9 - 412,8 | 99,7 - 104,2 |
| Сухий залишок, мг/дм ³ | 606,0 - 700,3 | 151,5 - 175,1 |

2.2. Дослідження показників білкового обміну

2.2.1. Визначення концентрації загального білка в сироватці крові біуретовим методом. Принцип методу полягає у здатності білків реагувати в лужному середовищі з сірчаноокислою міддю з утворенням сполук фіолетового кольору (біуретова реакція) [194]. Інтенсивність забарвлення розчину прямо пропорційна вмісту білків у плазмі крові.

Оптичну щільність проби визначали за допомогою спектрофотометра СФ-46 (кювета з довжиною оптичного шляху 10 мм) при довжині хвилі 540 нм проти контрольного розчину, який готували шляхом додавання до 5,0 мл біуретового реактиву 0,1 мл 0,9 % розчину NaCl. Розрахунок проводили за формулою:

$$C = C_k \times E_d/E_k, \quad (2.1)$$

де C – концентрація білка, г/л;

C_k – концентрація білка в калібрувальному розчині, г/л;

E_d – оптична щільність дослідної проби;

E_k – оптична щільність калібрувальної проби.

2.2.2. Визначення сечовини. Визначення сечовини в сироватці крові проводили згідно методу [194]. Принцип методу полягає у тому, що сечовина в присутності тіосемікарбазиду і солей заліза в кислому середовищі утворює комплекс з діацетилмонооксидом, інтенсивність забарвлення якого пропорційна вмісту сечовини в досліджуваній біологічній рідині.

Оптичну густину проби реєстрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 560 нм в кюветі 10 мм проти холостої проби. Концентрацію сечовини розраховували за формулою:

$$C = 16,65 \times E_d/E_k, \quad (2.2)$$

де C – концентрація сечовини, ммоль/л;

16,65 – концентрація сечовини в калібрувальному розчині, ммоль/л;

E_d – оптична щільність дослідної проби;

E_k – оптична щільність контрольної проби.

2.2.3. Визначення креатиніну. Визначення креатиніну в сироватці крові проводили мікрометодом (за Grisler, Costelnovo) [194]. Принцип методу

полягає в тому, що креатинін реагує з пікриною кислотою в лужному середовищі з утворенням забарвлених сполук.

Отримані проби інкубували впродовж 15 хв при 37 °С, після чого фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 490 нм у кюветі з товщиною шару 5 мм порівняно з контрольною пробою.

2.3. Дослідження показників вуглеводного обміну

2.3.1. Визначення глюкози в крові. Вміст глюкози в крові проводили за кольоровою реакцією з орто-толуїдином [195]. Принцип методу полягає в тому, що глюкоза при нагріванні з орто-толуїдином у розчині оцтової кислоти дає забарвлену сполуку, інтенсивність забарвлення якої пропорційна концентрації глюкози. Вимірювали екстинцію на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 590-650 нм порівняно з контрольною пробою у кюветі з товщиною шару 10 мм. Розрахунок здійснювали за формулою:

$$C_d = C_{ст} \cdot E_d / E_{ст}, \quad (2.3)$$

де C_d – концентрація глюкози в дослідній пробі (мг/100 мл або мг%)

$C_{ст}$ – концентрація глюкози в стандартному розчині;

E_d , $E_{ст}$ – оптична густина відповідно дослідної проби і стандартного розчину.

2.3.2. Визначення піровиноградної кислоти в крові. Уміст піровиноградної кислоти (ПВК) в крові піддослідних тварин проводили за спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46, принцип якого полягає в зміні поглинання при $\lambda=340$ нм в результаті окиснення нікотинамідаденіндинуклеотиду [195].

Вимірювали початкову екстинцію E_1 та кінцеву екстинцію E_2 порівняно з контрольною пробою. Від значення E_1 віднімали значення E_2 і отримували ΔE . Розрахунок здійснювали за формулою:

$$C = \frac{V \cdot 3 F}{E \cdot 1v} \Delta E, \quad (2.4)$$

де C – вміст піровиноградної кислоти, моль/м³;

V – об'єм реакційної суміші, л ($3 \cdot 10^{-3}$);

3 – коефіцієнт розбавлення цільної крові;

F – коефіцієнт розбавлення надосадової рідини при нейтралізації її лугом;

E – коефіцієнт молярної екстинкції НАДН, м² моль⁻¹;

l – товщина шару рідини в кюветі, м ($1 \cdot 10^{-2}$);

v – об'єм нейтралізованого центрифугату, л ($0,2 \cdot 10^{-3}$);

ΔE – різниця між значеннями екстинкції ($E_2 - E_1$);

Отже:

$$C = \frac{10^6 \cdot (3 \cdot 10^{-3}) \cdot 3 F}{E \cdot (1 \cdot 10^{-2}) \cdot (0,2 \cdot 10^{-3}) \cdot 10^3} \Delta E,$$

де 10^6 – коефіцієнт перерахунку молів у мікромолі;

10^3 – коефіцієнт перерахунку кубічних метрів у літри.

2.4. Методи дослідження стану ендогенної інтоксикації

2.4.1. Визначення вмісту молекул середньої маси. Визначення вмісту МСМ в сироватці крові проводили за допомогою методу, який полягає у виділенні кислоторозчинної фракції МСМ з наступною детекцією на спектрофотометрі СФ-46 десятикратно розведеної надосадкової рідини при довжинах хвиль 254 та 280 нм [196]. В нормі визначають дві фракції МСМ: ті, що містять ароматичні амінокислоти (виявляються при $\lambda=280$ нм) і ті, що не містять ароматичних амінокислот і є вільними від низькомолекулярних метаболітів (виявляються при $\lambda=254$ нм). Із сироватки крові виділяли кислоторозчинну фракцію, яку отримували шляхом додавання до 0,2 мл сироватки 1,8 мл 10 % трихлороцтової кислоти. Наступне центрифугування

проводили при 3000 об/хв впродовж 30 хв. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою в співвідношенні 1:10 та визначали оптичну густина при довжині хвилі 254 нм (визначаються ланцюгові амінокислоти) та 280 нм (визначаються ароматичні амінокислоти) проти дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46. Результати виражали в одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції.

2.4.2. Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації. Еритроцитарний індекс інтоксикації визначали за методом в основі якого лежать уявлення про еритроцити як універсальний адсорбент, який дозволяє оцінити рівень ЕІ за зміною сорбційної здатності еритроцитів, тобто здатність еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини (полярного практично непроникного через їхню мембрану метилового синього) [197].

Фотоколориметрували на спектрофотометрі СФ-46 при 630 нм проти фізіологічного розчину. Кількість поглинутого барвника (у %) вираховували за різницею оптичної щільності вихідного розчину барвника та розчину барвника після інкубації з еритроцитами за наступною формулою:

$$A (\%) = 100 - C \times 100 / B, \quad (2.5)$$

де А – кількість поглинутого барвника (%);

В – оптична густина вихідного розчину барвника (в од. екстинкції);

С – оптична густина розчину барвника після інкубації з еритроцитами (в од. екстинкції);

100 – відсоток щільності мембрани в нормі.

2.5. Методи визначення активності процесів вільнорадикального окиснення та функціонального стану антиоксидантної системи

Стан перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом дієнових та

трієнових кон'югатів і ТБК-ативних продуктів ПОЛ (відповідно ДК, ТК, ТБК-активні продукти ПОЛ) в сироватці крові піддослідних тварин. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази пероксидази та церулоплазміну в сироватці крові.

2.5.1. Визначення вмісту ТБК-активні продукти ПОЛ в сироватці крові. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали методом И.Д. Стальної та Т.Г. Гаріашвілі за допомогою тіобарбітурової кислоти. Принцип методу полягає в тому, що при високій температурі в кислому середовищі ТБК-активні продукти ПОЛ реагують з тіобарбітуровою кислотою, утворюють забарвлений комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при довжині хвилі $\lambda=532$ нм [198]. Надсадкову рідину фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda=535$ нм.

Кількість ТБК-активних продуктів ПОЛ розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює 85,47 і виражали в мкмоль/л сироватки крові.

2.5.2. Визначення ДК та ТК у сироватці крові. Концентрацію ДК та ТК визначали за методом який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при $\lambda=232$ нм, ТК при $\lambda=275$ нм [199].

Оптичну щільність проб визначали на спектрофотометрі СФ-46. Як контроль використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ДК та ТК ліпідів проводили у відносних одиницях за формулою:

$$C = 10 \cdot E \cdot V_1/V_2 \text{ ум. од./мл,} \quad (2.6)$$

де E – оптична щільність гептанового шару проби;

V_1 – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл);

V_2 - об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

2.5.3. Визначення церулоплазміну. Вміст ЦП в сироватці крові визначали за методом [200]. Принцип методу базується на здатності п-фенілендіаміну в присутності ЦП окиснюватись з утворенням забарвлених сполук рожевого кольору. Кількість ЦП пропорційна інтенсивності забарвлення. Визначали оптичну щільність дослідної проби проти контрольної на спектрофотометрі СФ-46 при 530 нм. Розрахунок проводили за формулою:

$$C = E \cdot 87,5 \quad (2.7)$$

де C – вміст ЦП сироватки крові, мг/л

E – екстинкція проби.

2.5.4. Визначення активності каталази в сироватці крові. Принцип методу визначення активності каталази ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору [201].

Інтенсивність утвореного забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 проти контрольної проби, в яку замість перекису водню давали 2 мл дистильованої води. Активність каталази виражали в каталах і розраховували за формулою:

$$A = (E_x - E_d) \cdot V \cdot t \cdot k, \quad (2.8)$$

де A – активність каталази;

E_x – екстинкція холостої проби;

E_d – екстинкція досліду;

t – час інкубації (с);

k – коефіцієнт молярної екстинкції перекису водню, який дорівнює $22,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

2.5.5. Визначення активності пероксидази. Наявність пероксидази в

крові виявляється реакцією окиснення бензидину в присутності пероксиду водню. Принцип методу полягає у визначенні швидкості реакції окиснення бензидину пероксидом водню при участі ферменту з утворенням продукту реакції, який має максимум поглинання при 520 нм. Продукти окиснення бензидину забарвлюються в зелений, синій колір, який поступово переходить у бурий [202]. Розрахунок активності пероксидази проводять за формулою:

$$A = \frac{(E_0 - E_k) \times 16,08 \times 10^6}{60}, \quad (2.9)$$

де А – активність ферменту, од. опт. щільн. (л×с);

E_0 – оптична щільність дослідної проби;

E_k – оптична щільність контрольної проби;

$16,08 \times 10^6$ – фактор розведення;

60 — час проведення реакції, с.

2.6. Вивчення морфологічного стану печінки

При гістологічному дослідженні із печінки вирізалися шматочки, які фіксувалися в 10,0 % нейтральному розчині формаліну та після відповідного проведення через розчини етилового спирту зростаючої концентрації заливалися парафіном. Мікроточні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином за Ван-Гізом та Маллорі [203–205]. Для вивчення препаратів використовували мікроскоп “ЛОМО Биолам И” і систему цифрового виводу зображень гістологічних препаратів. Проводили морфометрію гістологічних зрізів за допомогою окуляр-мікрометра. При цьому визначали діаметр гепатоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в досліджуваних клітинах, стромально-паренхиматозні відношення в тканині

печінки, відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів, відносний об'єм двоядерних гепатоцитів.

Забір матеріалу для електронномікроскопічного вивчення печінки проводили згідно загальноприйнятих правил [205]. Для досліджень вирізали маленькі шматочки тканини органу та фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3–7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Фіксований матеріал через 50 – 60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали протягом 20 – 30 хвилин. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол і аралдиту.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомах УМПТ-7, забарвлювали 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К [203 –205].

2.7. Метод математичного аналізу

Отриманий цифровий матеріал був оброблений на персональному комп'ютері методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента. Розраховували середні арифметичні величини (M), середні квадратичні відхилення (δ), похибки середніх арифметичних (t), а також коефіцієнти варіації (P). Відмінності між середніми величинами вважали достовірними при $p < 0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel (Microsoft) [206, 207].

РОЗДІЛ 3

ПОРУШЕННЯ БІЛКОВОГО І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМ СКЛАДОМ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЯМИ

Як вказано в огляді літератури, публікацій, в яких досліджуються механізми дії іонів натрію і калію на білковий та вуглеводний обміни зустрічається небагато, хоча загальновідомою є участь печінки в них. Крім того в реальних умовах частіше має місце поєднана дія цих іонів, а даних, в яких описано вплив їх на організм тварин і людей практично не зустрічається. Цим дослідженням присвячений третій розділ дисертаційної роботи.

У даному розділі ми наводимо результати досліджень впливу іонів натрію і калію на стан основних показників білкового та вуглеводного обмінів організму піддослідних тварин. Ми оцінювали білковоутворюючу функцію печінки за концентрацією загального білка в сироватці крові та детоксикаційну функцію – за концентрацією сечовини та креатиніну в сироватці крові, а також вуглеводний обмін – за вмістом глюкози та піровиноградної кислоти.

3.1. Стан білкового обміну у тварин при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію та калію і їх комбінаціями

Одним із показників, які мають велике значення для діагностики багатьох патологічних станів і які ми досліджували у піддослідних тварин, є вміст загального білка. Зміна даного показника в сироватці крові може відбуватися при зниженні активності процесів синтезу білка, порушенні водного балансу, посиленому розпаді і втраті білка організмом. В ході

експерименту даний показник змінювався залежно від терміну спостереження та концентрації іонів натрію і калію у водно-сольовому розчині (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

**Уміст загального білка в сироватці крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різною концентрацією іонів натрію і калію, г/л
($M \pm m$; $n = 6$)**

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Вміст загального білка, г/л | |
|---------|---|-----------------------------|-------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | 72,2 ± 3,1 | 68,9 ± 2,6 |
| 2-га | 100,0 Na | 69,3 ± 4,3 | 78,5 ± 2,2* |
| 3-тя | 10,0 K | 57,1 ± 3,5** | 64,0 ± 2,4 |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | 60,6 ± 2,4* | 63,4 ± 3,1 |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | 64,3 ± 2,8 | 67,5 ± 2,8 |
| 6-та | 25,0 Na + 2,5 K | 71,5 ± 3,4 | 68,3 ± 3,7 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Зображені на рис. 3.1 діаграми демонструють, що в 2-й групі тварин, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом Na^+ в концентрації 100,0 мг/дм³ на 15-ту добу експерименту змін в порівнянні з контролем не було. На 30-ту добу в цій же групі відмічалось статистично достовірне зменшення вмісту загального білка в сироватці крові на 14 % ($p < 0,05$).

В 3-й групі тварин, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом Na^+ і K^+ відповідно в концентрації 100,0 і 10,0 мг/дм³, на 15-ту добу експерименту відмічалось статистично достовірне зменшення даного показника на 21 % ($p < 0,01$). На 30-ту добу змін в порівнянні з контролем не було.

В 4-й групі тварин, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом Na^+ і K^+ в концентрації відповідно 100,0 і 10,0 мг/дм³, на 15-ту добу

експерименту відмічалось статистично достовірне зменшення даного показника на 16 % ($p < 0,05$). На 30-ту добу змін в порівнянні з контролем не було.

В 5-й та 6-й групах тварин, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом Na^+ і K^+ в концентрації відповідно 50,0 і 5,0 мг/дм³ та 25,0 і 2,5 мг/дм³, як на 15-ту так і на 30-ту доби експерименту достовірних змін в порівнянні з контролем не виявлено.

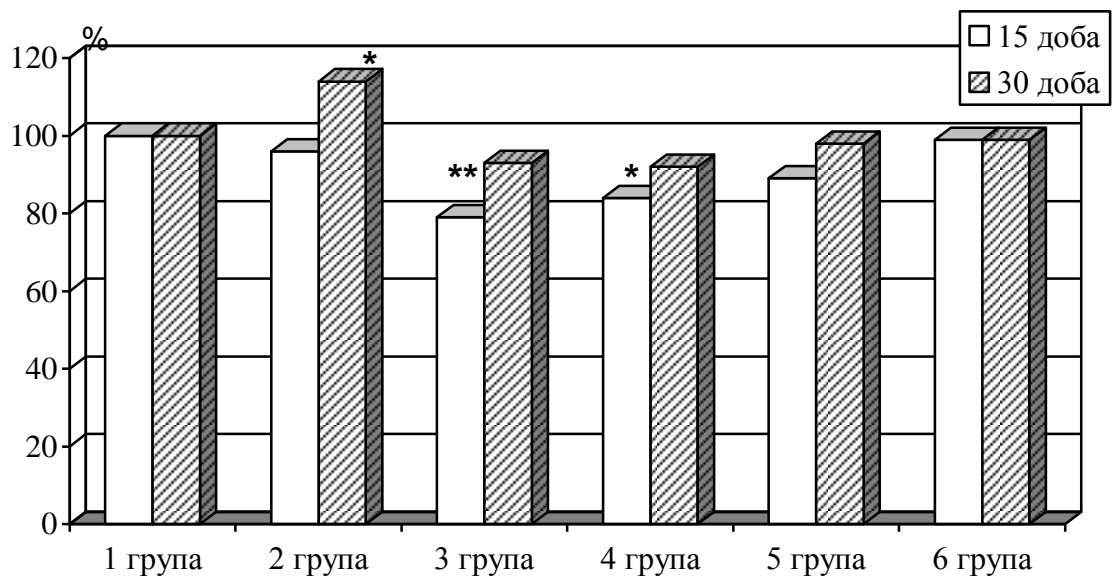


Рис. 3.1. Динаміка вмісту загального білка у сироватці крові щурів (у % до контролю) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Наступний показник, який ми досліджували, була сечовина, яка є кінцевим продуктом обміну білків і відображає стан білкового обміну і функціонування печінки. Даний показник змінювався залежно від терміну спостереження та концентрації іонів натрію і калію у водно-сольовому розчині (табл. 3.2).

Так у тварин 2-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ визначалося статистично достовірне зростання вмісту сечовини в сироватці крові як на 15-ту так і 30-ту добу від початку дослідження відповідно на 43 % ($p < 0,01$) та 119 % ($p < 0,001$) (рис. 3.2).

У 3-й групі тварин, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$, також відмічалось статистично достовірне зростання даного показника на 15-добу на 30 %, ($p < 0,05$), а на 30-добу на 80 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2

Уміст сечовини в сироватці крові у щурів при вживанні водно-сольового розчину з різною концентрацією іонів натрію і калію, ммоль/л

($M \pm m$; $n = 6$)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм^3 | Вміст сечовини, ммоль/л | |
|---------|---|-------------------------|----------------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | $5,3 \pm 0,5$ | $5,2 \pm 0,6$ |
| 2-га | 100,0 Na | $7,6 \pm 0,3^{**}$ | $11,4 \pm 0,3^{***}$ |
| 3-тя | 10,0 K | $6,9 \pm 0,4^*$ | $9,4 \pm 0,5^{***}$ |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | $6,1 \pm 0,6$ | $9,9 \pm 0,3^{***}$ |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | $5,6 \pm 0,1$ | $6,2 \pm 0,5$ |
| 6-та | 25,0 Na + 2,5 K | $5,2 \pm 0,2$ | $5,0 \pm 0,4$ |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

На 15-ту добу експерименту у тварин 4-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів натрію і калію в концентрації відповідно $100,0$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ змін порівняно з контролем не виявлено. На 30-добу у тварин цієї ж групи відмічалось статистично достовірне зростання вмісту сечовини в сироватці крові на 90 %, ($p < 0,001$).

У 5-й та 6-й групах тварин, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом Na^+ і K^+ в концентрації відповідно $50,0$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$ та $25,0$ і $2,5 \text{ мг/дм}^3$, як на 15-ту так і 30-ту добу експерименту достовірних змін в порівнянні з контролем не було.

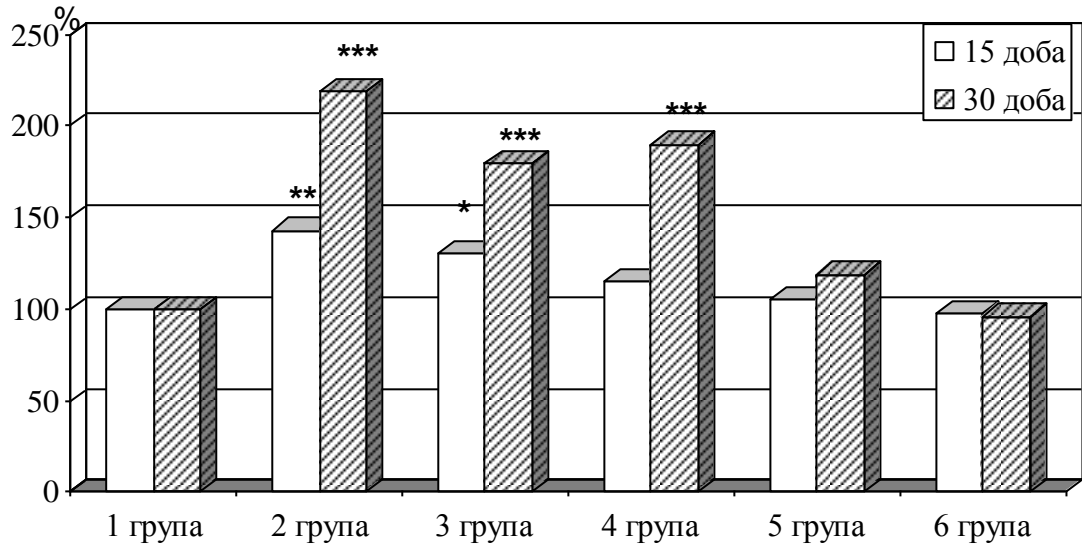


Рис. 3.2. Динаміка вмісту сечовини у сироватці крові щурів (у % до контролю) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Ще один показник, який ми визначали в сироватці крові був креатинін – один з кінцевих продуктів білкового обміну в організмі, що також дозволяє судити про метаболічну функцію печінки. Результати наведені в табл.3.3.

Таблиця 3.3.

Уміст креатиніну в сироватці крові у щурів при вживанні водно-сольового розчину з різною концентрацією іонів натрію і калію, мкмоль/л ($M \pm m$; $n = 6$)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Вміст креатиніну, мкмоль/л | |
|---------|---|----------------------------|--------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-а | контрольна | 56,1 ± 5,0 | 57,0 ± 5,8 |
| 2-а | 100,0 Na | 79,5 ± 2,2** | 82,5 ± 4,9** |
| 3-а | 10,0 К | 80,5 ± 4,6** | 81,0 ± 4,0** |
| 4-а | 100,0 Na + 10,0 К | 82,0 ± 6,2** | 85,0 ± 6,3** |
| 5-а | 50,0 Na + 5,0 К | 57,0 ± 4,7 | 59,0 ± 4,1 |
| 6-а | 25,0 Na + 2,5 К | 56,5 ± 4,0 | 58,0 ± 7,5 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Так у тварин 2-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з умістом іонів натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$, вміст креатиніну в сироватці крові зріс як на 15-ту, так і на 30-ту добу експерименту, відповідно на 41 % ($p < 0,01$) та 45 % ($p < 0,01$) (рис. 3.3).

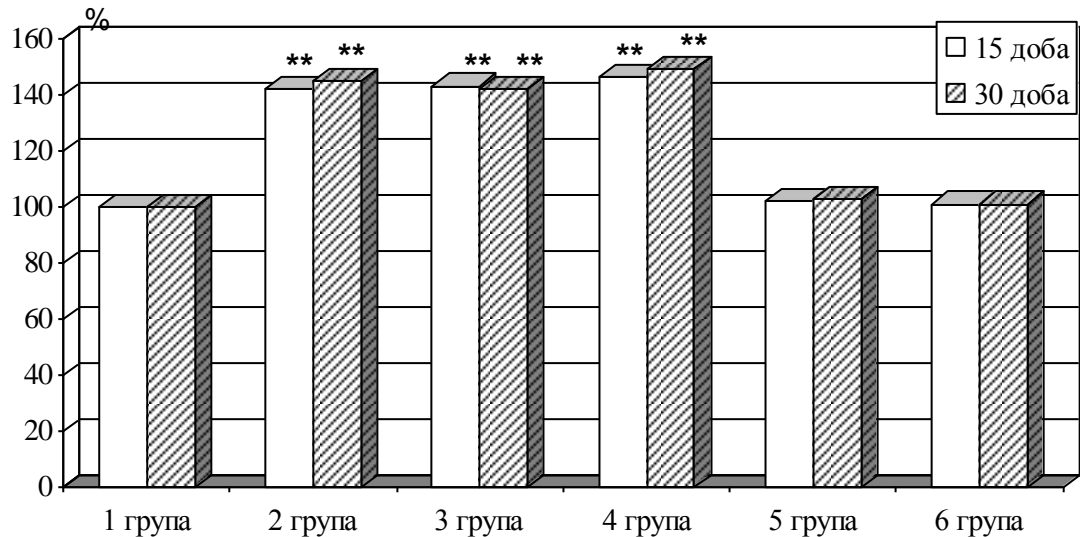


Рис. 3.3. Динаміка вмісту креатиніну у сироватці крові щурів (у % до контролю) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. ** – $p < 0,01$.

Збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові відмічалось і у тварин, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$, причому на 15-добу даний показник зріс порівняно з контролем на 44 % ($p < 0,01$), а на 30-ту добу – на 42 % ($p < 0,01$).

У тварин 4-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів натрію і калію в концентрації відповідно $100,0$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ теж спостерігалось статистично достовірне збільшення вмісту креатиніну як на 15-ту, так і 30-ту добу досліджень, відповідно на 46 % ($p < 0,01$) і 49 % ($p < 0,01$).

У 5-й та 6-й групах тварин, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом Na^+ і K^+ в концентрації відповідно $50,0$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$ та $25,0$ і

2,5 мг/дм³, як на 15-ту так і 30-ту доби експерименту змін в порівнянні з контролем не було.

3.2. Вплив водно-солевих розчинів з різними концентраціями та комбінаціями іонів натрію і калію на вуглеводний обмін в організмі білих щурів.

Проведені експерименти показали, що надходження водно-солевих розчинів у вищезазначених концентраціях іонів натрію і калію викликало збільшення глюкози в крові тварин. Достовірне 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 (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Показники рівня глюкози в крові щурів при вживанні водно-солевого розчину з різною концентрацією іонів натрію і калію, ммоль/л ($M \pm m$; n = 6)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Вміст глюкози, ммоль/л | |
|---------|---|------------------------|--------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | 3,8 ± 0,2 | 3,9 ± 0,2 |
| 2-га | 100,0 Na | 4,6 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2*** |
| 3-тя | 10,0 K | 4,5 ± 0,4 | 4,9 ± 0,4* |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | 4,4 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3** |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | 4,1 ± 0,1 | 5,1 ± 0,2** |
| 6-та | 25,0 Na + 2,5 K | 3,9 ± 0,2 | 4,0 ± 0,2 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Зображені на рис. 3.4. діаграми демонструють, що найсуттєвіші зміни,

виникали у тварин 2-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з умістом іонів натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$, статистичне достовірне зростання вмісту глюкози в крові зросло на 38 % ($p < 0,001$).

У тварин 3-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$, також було статистичне достовірне зростання вмісту глюкози в крові, що становило 26 % ($p < 0,05$).

Збільшення вмісту глюкози в крові піддослідних тварин відмічалось і при вживанні водно-сольового розчину з різними комбінаціями концентрацій іонів натрію і калію. Так у тварин 4-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з умістом іонів натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$, даний показник збільшився на 31 % ($p < 0,01$).

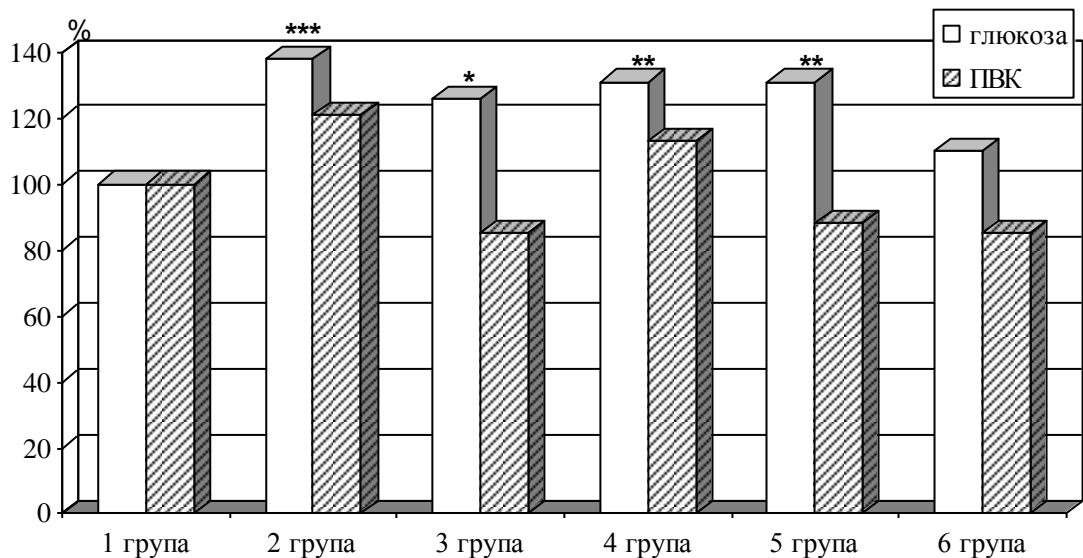


Рис. 3.4. Динаміка вмісту глюкози та ПВК у крові щурів (у % до контролю) на 30-ту добу при вживанні водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Аналогічне статистично достовірне зростання даного показника спостерігалось у тварин 5-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів натрію і калію в концентрації відповідно $50,0$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$ – на 31 % ($p < 0,01$). У тварин 6-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з

вмістом Na^+ і K^+ в концентрації відповідно 25,0 і 2,5 мг/дм³, як на 15-ту так і 30-ту добу експерименту достовірних змін в порівнянні з контролем не було.

Наступним показником вуглеводного обміну, який ми визначали, була піровиноградна кислота. В результаті проведеного нами експерименту було встановлено, що вміст даного метаболіту в крові піддослідних тварин при вживанні водно-сольових розчинів з іонами калію і натрію як самотійно, так і в комбінації, достовірно не змінювався порівняно з контрольною групою, незалежно від концентрації іонів натрію та калію у водно-сольовому розчині так і терміну спостереження (табл.3.5).

Таблиця 3.5.

Показники рівня піровиноградної кислоти в крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різною концентрацією іонів натрію і калію, ммоль/л ($M \pm m$; n = 6)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Вміст піровиноградної кислоти, ммоль/л | |
|---------|---|--|------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | Контрольна | 37,9 ± 4,6 | 38,6 ± 4,0 |
| 2-га | 100,0 Na | 43,9 ± 3,4 | 46,6 ± 4,5 |
| 3-тя | 10,0 K | 34,7 ± 3,2 | 33,8 ± 5,4 |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | 39,9 ± 3,6 | 43,7 ± 6,9 |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | 38,5 ± 3,4 | 38,1 ± 5,9 |
| 6-та | 25,0 Na + 2,5 K | 38,0 ± 2,6 | 37,9 ± 4,5 |

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

- вживання водно-сольового розчину як лише з іонами калію у концентрації 10,0 мг/дм³ так і його поєднання з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ викликає статистично достовірне зменшення вмісту загального

білка в крові піддослідних тварин на 15-ту добу спостереження. На 30-ту добу споживання водно-сольового розчину з вмістом іонів натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ викликає збільшення вмісту загального білка в крові піддослідних тварин;

- вживання водно-сольового розчину з умістом іонів натрію і калію у концентраціях відповідно $100,0$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ як окремо, так в комбінації впродовж 30-ти діб призводить до статистично достовірного збільшення вмісту сечовини і креатиніну в сироватці крові щурів. Суттєвіші зміни виникають при споживанні водно-сольового розчину з іонами натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$. При споживанні водно-сольового розчину з іонами натрію і калію в концентрації відповідно $50,0$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$, $25,0$ і $2,5 \text{ мг/дм}^3$ вміст сечовини і креатиніну в крові не змінюються;

- тривале споживання щурами водно-сольового розчину з вмістом іонів натрію $100,0$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ і їх комбінацією порушує вуглеводний обмін в печінці, про що свідчить збільшення концентрації глюкози в крові. Максимально виражена гіперглікемія виникає при вживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$. Вміст піровиноградної кислоти в крові тварин при вживанні водно-сольового розчину і іонами натрію і калію при різних концентраціях та їх комбінаціях не змінюється.

- недіючою комбінацією у водно-сольовому розчині щодо синтезуючої і метаболічної функції печінки за даними вмісту білка і глюкози є концентрації іонів натрію $25,0 \text{ мг/дм}^3$ і іонів калію $2,5 \text{ мг/дм}^3$.

Результати, які наведені у цьому розділі, опубліковані в наступних статтях [208–211].

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН

Наведені в цьому розділі результати експериментальних досліджень дають змогу оцінити динаміку показників ендogenous інтоксикації в крові білих лабораторних щурів, які вживали водно-сольовий розчин з різними концентраціями іонів натрію і калію. Як маркери ендogenous токсичного синдрому ми використовували молекули середньої маси та еритроцитарний індекс інтоксикації.

4.1. Вплив водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію на рівень молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації

Ми визначали дві фракції МСМ: ті, що містять ароматичні амінокислоти (виявляються при $\lambda=280$ нм) і ті, що не містять ароматичних амінокислот і є вільними від низькомолекулярних метаболітів (виявляються при $\lambda=254$ нм).

Як видно з таблиці 4.1, вміст МСМ в сироватці крові піддослідних тварин, що вживали водно-сольовий розчин з різними концентраціями іонів натрію і калію, змінювався в залежності від складу води. Максимальний приріст вмісту МСМ у крові відмічався на 30-ту добу спостереження. Статистично достовірне підвищення вмісту МСМ як при довжині хвилі 254 нм, так і при довжині хвилі 280 нм, було у тварин 2-ї і 3-ї груп, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ та калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$. У тварин 4-ї та 5-ї груп, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів Na^+ і калію K^+ в концентрації відповідно $100,0$ і

10,0 мг/дм³ та 50,0 і 5,0 мг/дм³ достовірна відмінність від контролю виникала лише при визначенні вмісту МСМ у крові на довжині хвилі 280 нм.

Таблиця 4.1.

Концентрація молекул середньої маси у сироватці крові білих щурів при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями натрію і калію, умовні одиниці (M ± m; n = 6)

| Група тварин | Концентрація натрію і калію мг/дм ³ | Вміст молекул середньої маси, ум.од. | | | |
|--------------|--|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 15 доба | | 30 доба | |
| | | МСМ при λ=254 нм | МСМ при λ=280 нм | МСМ при λ=254 нм | МСМ при λ=280 нм |
| 1-ша | контрольна | 0,250 ± 0,002 | 0,097 ± 0,002 | 0,252 ± 0,010 | 0,093 ± 0,003 |
| 2-га | 100,0 Na | 0,267 ± 0,009 | 0,113 ± 0,007 | 0,290 ± 0,010* | 0,106 ± 0,001** |
| 3-тя | 10,0 K | 0,285 ± 0,016 | 0,124 ± 0,012 | 0,307 ± 0,003*** | 0,138 ± 0,005*** |
| 4-та | Na 100,0 + K 10,0 | 0,274 ± 0,011 | 0,121 ± 0,011 | 0,288 ± 0,016 | 0,127 ± 0,015* |
| 5-та | Na 50,0 + K 5,0 | 0,264 ± 0,009 | 0,099 ± 0,009 | 0,288 ± 0,04 | 0,107 ± 0,004* |
| 6-та | Na 25,0 + K 2,5 | 0,255 ± 0,003 | 0,094 ± 0,006 | 0,265 ± 0,005 | 0,091 ± 0,004 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Так, у 2-й групі тварин, що вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ при проведенні вимірювань на довжині хвилі 254 нм різниця з контролем становила 15 % (p<0,05) в сторону зростання (рис. 4.1).

В 3-й групі при цій же довжині хвилі максимальна різниця з контрольною групою на 22 % (p<0,001) відмічалася у тварин, що вживали водно-сольовий розчин з іонами калію в концентрації 10,0 мг/дм³. Поєднання

цих двох іонів дещо послабило їх негативний вплив на організм піддослідних тварин. У двох наступних групах кількість МСМ у сироватці крові піддослідних тварин була меншою ніж у тварин двох попередніх груп і залежала від концентрації обох іонів у водно-сольовому розчині. Так, у тварин 4-ї групи, які використовували для пиття водно-сольовий розчин з комбінацією максимальних концентрацій обох катіонів та 5-ї групи які споживали водно-сольовий розчин з умістом половинної дози натрію і калію від попередніх концентрацій різниця з контролем була статистично недостовірною. В 6-й групі піддослідних тварин даний показник практично не відрізнявся від контрольної групи.

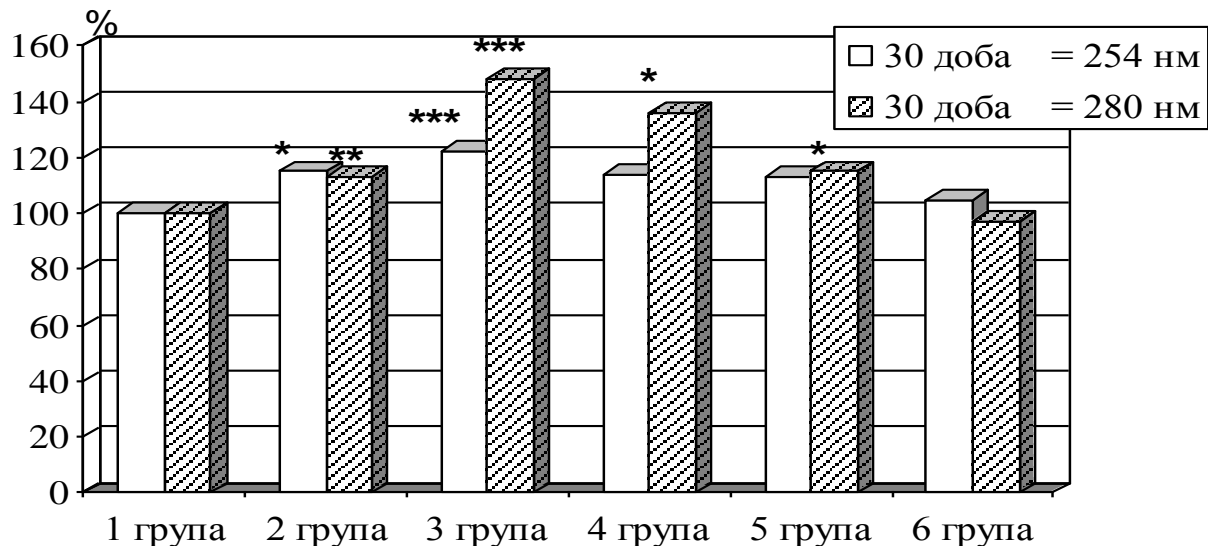


Рис. 4.1. Динаміка вмісту МСМ при довжині хвилі 254 і 280 нм у сироватці крові щурів (у % до контролю) на 30-ту добу вживання водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Подібна залежність, хоча й більш виражена, спостерігалася і при визначенні МСМ при більшій довжині хвиль ($\lambda = 280$ нм). Найбільш інтенсивними були зміни у тварин 3-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію у кількості $10,0 \text{ мг/дм}^3$. У цих щурів збільшення вмісту молекул середньої маси становило на 50 % ($p < 0,001$) в

порівнянні з контрольною групою.

Вживання водно-сольового розчину з умістом іонів натрію у концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ при більшій довжині хвиль теж викликало достовірне зростання показника МСМ, хоч і в дещо меншій мірі. Так, у крові тварин 2-ї піддослідної групи вони були вищі на 13 % ($p < 0,01$) в порівнянні з контролем.

В експерименті на щурах, що вживали водно-сольовий розчин з комбінацією концентрацій іонів Na^+ $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і K^+ $10,0 \text{ мг/дм}^3$ було встановлено зростання вмісту МСМ у крові в порівнянні з контролем при довжині хвиль 280 нм. Як свідчать дані аналізу крові, через 30 діб від початку дослідження даний показник зріс на 37 % ($p < 0,05$). У щурів 5-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $50,0$ і калію $5,0 \text{ мг/дм}^3$ також спостерігалось підвищення МСМ, правда статистично достовірно різниця становила 15 % ($p < 0,05$).

У щурів 6-ї групи, що вживали водно-сольовий розчин з комбінацією найменших концентрацій іонів натрію і калію, вміст МСМ практично не відрізнявся від контрольних величин.

Іншим показником, за яким ми оцінювали рівень ендотоксикозу в організмі піддослідних тварин, був ЕП. Для будь-яких фізіологічних чи патологічних впливів на клітину об'єктом може бути плазматична мембрана. Найдоступнішою для досліджень клітин є еритроцитарна мембрана. Порушення її цілісності, а також зміни властивостей поверхні ліпідного бішару та конформації білків під впливом токсичних речовин, змінює функціональну здатність еритроцитів зв'язувати різні сполуки, яка лежить в основі визначення еритроцитарного індексу інтоксикації. Під дією ендогенних токсинів на мембранах клітини відбуваються трансформаційні зміни детермінантних молекулярних груп, що модулюють їх сорбційну активність, у тому числі стосовно вітальних барвників, таких як метиленового синього. Зміни величини еритроцитарного індексу інтоксикації за умов експерименту наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Значення еритроцитарного індексу інтоксикації в крові щурів при
вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів
натрію і калію, (M ± m; n = 6)**

| Група тварин | Концентрація натрію і калію мг/дм ³ | Термін експерименту | |
|--------------|---|---------------------|------------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | 23,85 ± 1,47 | 26,45 ± 1,22 |
| 2-га | 100,0 Na | 38,91 ± 2,92*** | 44,53 ± 3,80** |
| 3-тя | 10,0 K | 37,10 ± 2,92** | 32,90 ± 2,72 |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | 52,13 ± 2,34*** | 66,18 ± 3,14 *** |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | 31,48 ± 2,24* | 51,68 ± 4,26*** |
| 6-та | 25,0 Na + 2,5 K | 22,97 ± 1,38 | 26,88 ± 2,38 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Найбільші зміни ЕП як на 15 добу, так і на 30 добу спостерігалися у тварин 4-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію у концентрації, відповідно 100,0 мг/дм³ і 10,0 мг/дм³. У цій групі показник в порівнянні з контролем збільшився в 2,2 раза (p<0,001) в перший термін спостереження і в 2,5 раза (p<0,001) в наступний термін.

Також на 15 добу статистично вірогідно досліджуваний показник зріс у тварин 2-ї, 3-ї та 5-ї груп, що свідчило про значний вплив даних концентрацій іонів натрію та калію на стан мембран еритроцитів. У тварин 2-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію 100,0 мг/дм³, відмічався ріст ЕП, в порівнянні з контрольною групою, в 1,6 раза (p<0,001). Також статистично значимі зміни еритроцитарного індексу інтоксикації відмічались в цей же термін спостережень у тварин 3-ї піддослідної групи, які споживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів калію 10,0 мг/дм³. Ріст показника становив 1,5 раза (p<0,01), що може

свідчити про значний вплив іонів калію на стан мембран еритроцитів.

Наступний термін спостереження (30-та доба) показав, що статистично достовірне переважання показника ЕП контролю збереглося в 2-й, 4-й і 5-й піддослідних групах. Так негативний вплив іонів натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ був досить вираженим і зберігся на попередніх рівнях в 2-й групі піддослідних тварин на 30 добу спостереження величина ЕП в 1,7 раза ($p < 0,01$) перевищувала контрольні значення. В 3-й групі тварин переважання величини еритроцитарного індексу інтоксикації над контролем було недостовірним.

Вживання водно-сольового розчину з комбінацією концентрацій іонів натрію та калію відповідно 50,0 мг/дм³ і 5,0 мг/дм³ також викликало зростання даного показника. ЕП в крові тварин цієї групи на 15 добу збільшився значно менше, ніж у тварин попередніх груп, але статистично достовірно в порівнянні з контролем в 1,3 раза ($p < 0,05$). В другий термін спостереження (30-та доба) ця різниця збільшилася до 1,9 раза ($p < 0,001$). І лише у тварин, 6-ї групи, практично не відмічалось впливу водно-сольового розчину на організм, про що свідчила відсутність зміни величини ЕП даної групи в порівнянні з контрольною.

Порівнюючи одержані результати у тварин 4-ї дослідної групи з аналогічними контрольними величинами встановлено що показники ЕП при вживанні водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію в концентрації 100,0 і 10,0 мг/дм³ відповідно зросли на 55 % ($p < 0,001$) на 15 добу і 60 % ($p < 0,01$) на 30 добу спостереження (рис. 4.2).

При комбінації концентрації іонів натрію і калію удвічі меншій за попередню у щурів 5-ї групи спостерігалось зменшення рівня ЕП в порівнянні з 4-ю групою на 55 % ($p < 0,001$) на 15-ту добу спостереження і на 22 % ($p < 0,05$) – 30-ту добу.

Вживання водно-сольового розчину лише з іонами натрію призвело до менш інтенсивного зростання показників ЕП. Щоправда, порівнюючи одержані результати між дослідними групами з'ясувалося, що в 4-й групі

щурів, де комбінувалися максимальні концентрації обох катіонів, ЕП в крові піддослідних тварин зріс на 25 % ($p < 0,01$) на 15 добу від початку експерименту і на 33 % ($p < 0,01$) на 30 добу в порівнянні з 2-ю групою тварин, які вживали водно-сольовий розчин лише з іонами натрію.

У порівнянні з 3-ю групою, тварини якої споживали водно-сольовий розчин лише з іонами калію, в максимально допустимій концентрації показник в 4-й групі був на 29 % ($p < 0,01$) більший в перший термін експерименту і на 51 % ($p < 0,001$) в другий. У тварин 5-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин в концентрації Na^+ 50,0 і K^+ 5,0 мг/дм³ величина ЕП була на 44 %, більшою ніж у тварин 3-ї групи. Показники 6-ї групи практично не відрізнялися від контролю.

Враховуючи, що еритроцитарні мембрани розглядаються як прототип плазматичних мембран усіх клітин організму, підвищення їх проникності, що підтверджується зростанням ЕП, є прямим підтвердженням вираженої мембранотропної дії іонів натрію і калію в субтоксичних концентраціях, особливо в поєднанні.

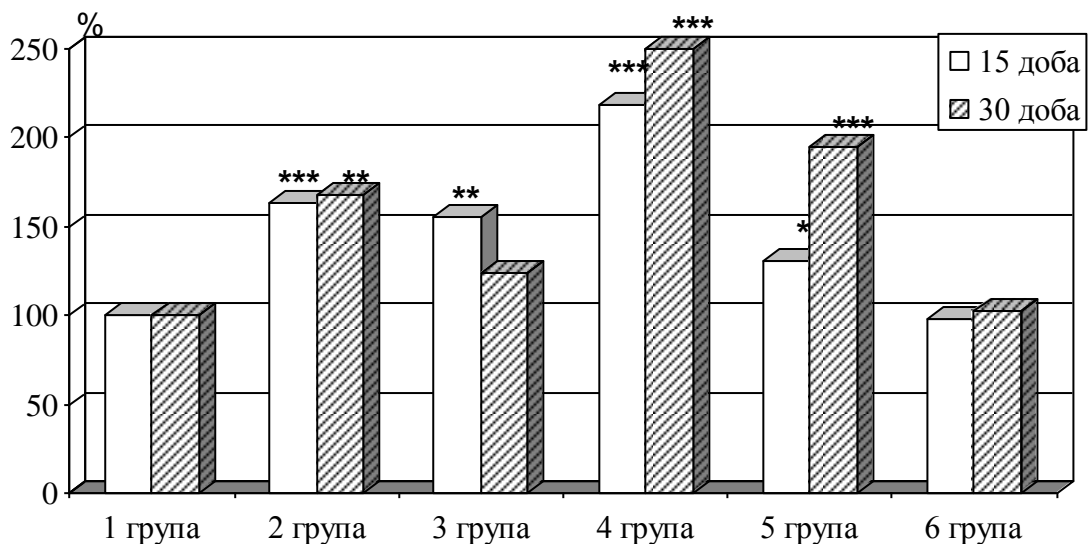


Рис. 4.2. Динаміка вмісту еритроцитарного індексу інтоксикації у крові щурів (у % до контролю) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що вживання водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію викликало зміни вмісту МСМ і ЕП в крові. Найбільше зростання МСМ на 30 добу відмічалось у тварин, які використовували для пиття водно-сольовий розчин з вмістом іонів калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$. Виражені порушення ЕП відмічались у тварин, які споживали водно-сольовий розчин з комбінаціями іонів натрію і калію в найвищих концентраціях, про що свідчило найбільш суттєве зростання даного показника у тварин 4-ї групи. Комбінація концентрацій іонів натрію $25,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $2,5 \text{ мг/дм}^3$ не викликала достовірних змін вмісту МСМ і ЕП в організмі тварин.

Отримані результати впливу водно-сольового розчину з різними концентраціями і комбінаціями іонів натрію і калію на організм щурів дозволяють зробити наступні проміжні висновки:

- вживання водно-сольового розчину з концентраціями іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$, а особливо їх комбінація супроводжується зростанням як вмісту МСМ, так і ЕП впродовж всього експерименту, що може свідчити про сумацію дії цих іонів, що відображає посилення катаболічних процесів та порушення структури і функції клітинних мембран.

- при зменшенні концентрацій іонів натрію і калію в їх комбінації у питній воді ефект сумачії зменшується і знаходиться в межах статистичної похибки.

Результати, які наведені у цьому розділі, опубліковані в наступних статтях [212–213].

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ

Серед універсальних механізмів реалізації токсичності ксенобіотиків на клітинному рівні особливий інтерес медиків привертає окиснювальний стрес, який супроводжується активацією неферментативного вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів. Оскільки є багато публікацій, які вказують, що різні за природою шкідливі чинники розрізняються лише за специфічною біологічною дією, тоді як їх неспецифічний вплив ідентичний, є всі підстави розглядати активацію ПОЛ як неспецифічний компонент патологічних реакцій, загальним неспецифічним молекулярним механізмом дії яких є посилення вільнорадикального окиснення ліпідів.

5.1. Динаміка вмісту дієнових і трієнових конюгатів та ТБК-активних продуктів ПОЛ в умовах застосування водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію

Водно-сольовий розчин з умістом різних іонів не однаково впливав на процеси ПОЛ. Одним із показників, який ми вивчали, були ДК, які є первинними продуктами перекисно ліпопероксидації. Іони натрію та калію, які надходили в організм піддослідних щурів з водно-сольовим розчином, викликали зростання даного показника. Як показують дані, представлені в таблиці 5.1, на 15-ту добу експерименту у тварин 2-ї групи при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ відмічалася лише тенденція до збільшення кількості ДК у крові. Достовірно

збільшення показника, що становило 1,9 раза ($p < 0,05$), було характерним для тварин 3-ї групи. Найбільш виражене збільшення величини вмісту ДК зареєстрували при споживанні водно-солевого розчину з комбінацією обох іонів, що спостерігалось у тварин 4-ї та 5-ї груп. Зокрема, у тварин 4-ї групи, які споживали водно-солевий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ вміст ДК збільшився в 2,4 раза ($p < 0,01$), а у щурів 5-ї групи, які споживали водно-солевий розчин з концентрацією цих іонів відповідно $50,0 \text{ мг/дм}^3$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$, також в 2,4 раза ($p < 0,05$). Лише у тварин 6-ї піддослідної групи при споживанні водно-солевого розчину з мінімальними концентраціями обох іонів (відповідно $25,0 \text{ мг/дм}^3$ натрію і $2,5 \text{ мг/дм}^3$ калію) даний показник не зазнав змін.

Таблиця 5.1

Вміст дієнових кон'югатів у плазмі крові щурів при вживанні водно-солевого розчину з різними концентраціями натрію і калію, ммоль/л, ($M \pm m, n = 6$)

| № групи | Концентрація натрію і калію мг/дм ³ | Вміст дієнових кон'югатів, мкмоль/л, | |
|---------|--|--------------------------------------|----------------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | $0,70 \pm 0,14$ | $0,92 \pm 0,13$ |
| 2-га | 100,0 Na | $0,85 \pm 0,06$ | $1,24 \pm 0,06^*$ |
| 3-тя | 10,0 K | $1,38 \pm 0,21^*$ | $1,97 \pm 0,45^*$ |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | $1,7 \pm 0,21^{**}$ | $2,73 \pm 0,40^{**}$ |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | $1,68 \pm 0,33^*$ | $1,94 \pm 0,19^{**}$ |
| 6-та | 25,0 Na + 2,5 K | $0,73 \pm 0,36$ | $0,90 \pm 0,23$ |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

На 30-ту добу ця тенденція збереглася. У тварин 2-ї групи, які

споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$, відбулося достовірне зростання даного в 1,3 раза ($p < 0,05$). У щурів 3-ї групи перевага над контрольною величиною зросла до 2,1 раза ($p < 0,05$), 4-ї групи становила майже 3 рази ($p < 0,01$), в 5-ій – 2,1 раза ($p < 0,01$). Аналогічно до першого етапу спостереження у тварин 6-ї групи вміст ДК не відрізнявся від контролю.

Як видно з рис. 5.1, найбільш інтенсивними були зміни вмісту ДК при споживанні водно-сольового розчину, який містив комбінацію іонів натрію і калію в максимальних концентраціях ($100,0 \text{ мг/дм}^3$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ відповідно). Ця закономірність реєструвалася як на 15-ту добу спостереження так і на 30-ту добу.

Досить значне накопичення ДК у крові спостерігалось і при споживанні водно-сольового розчину з комбінацією обох іонів у половинній концентрації ($50,0 \text{ мг/дм}^3$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$ відповідно), що свідчило про потенціювання негативних ефектів кожного з іонів. Лише у тварин 6-ї піддослідної групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $25,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $2,5 \text{ мг/дм}^3$, достовірних змін не спостерігали.

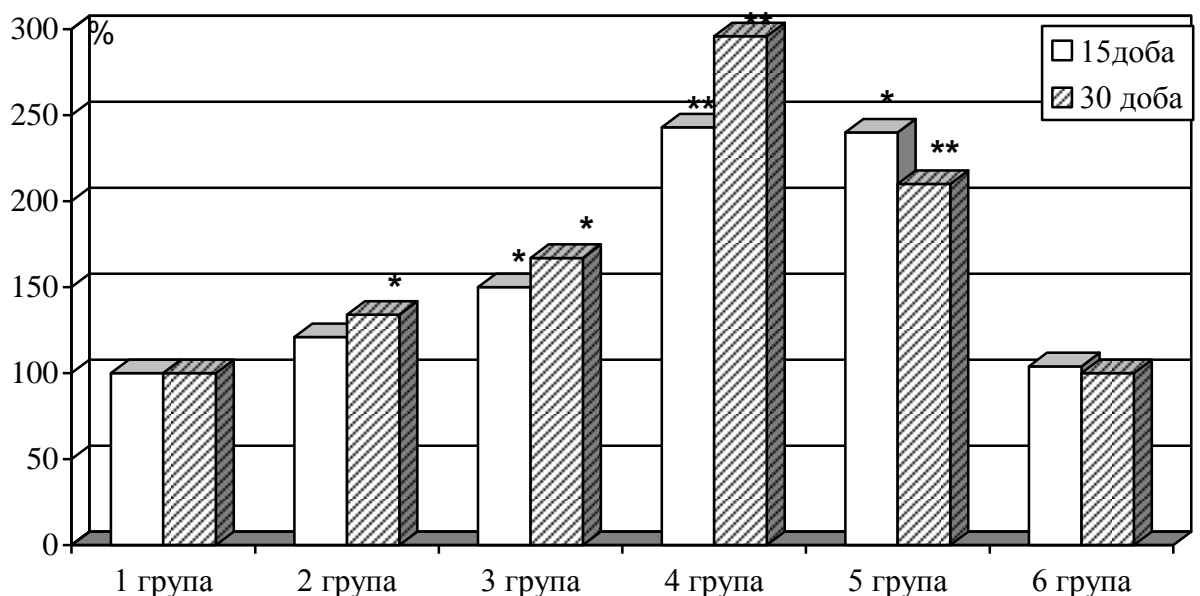


Рис. 5.1. Динаміка вмісту дієнових кон'югатів у крові щурів (у % до контролю) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Таким чином, як на 15-ту, так і на 30-ту доби вживання водно-сольового розчину з субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію, а особливо їх комбінації, стимулювало накопичення даної сполуки.

Результати досліджень вмісту ТК у плазмі крові, які наведені у таблиці 5.2, свідчать, що впродовж всього досліджу споживання водно-сольового розчину з різними концентраціями натрію і калію викликало збільшення вмісту даного метаболіту в крові лабораторних тварин. Зміни були різної інтенсивності і залежали як від концентрації іонів у воді, так і терміну її споживання. Так на 15-ту добу експерименту, споживання тваринами водно-сольового розчину лише з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ (2-а група) достовірно не вплинуло на даний показник, хоча за величиною абсолютного значення можна було говорити про тенденцію до збільшення.

Таблиця 5. 2

Показники вмісту трієнових кон'югатів у плазмі крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями натрію і калію, мкмоль/л, ($M \pm m$, n = 6)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Вміст трієнових кон'югатів, мкмоль/л, | |
|---------|---|---------------------------------------|----------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | 0,54 ± 0,08 | 0,69 ± 0,11 |
| 2-га | 100,0 Na | 0,78 ± 0,12 | 2,52 ± 0,20*** |
| 3-тя | 10,0 K | 3,10 ± 0,40*** | 4,00 ± 0,59*** |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | 3,22 ± 0,14*** | 4,13 ± 0,33*** |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | 2,07 ± 0,63* | 3,60 ± 0,46*** |
| 6-та | 25,0 Na + 2, 5 K | 0,59 ± 0,43 | 0,48 ± 0,39 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – p<0,05, *** – p<0,001.

Відмінність від контролю за даним показником у тварин 3-ї групи, вживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ зросла до 5,7 раза ($p < 0,001$).

Більш інтенсивно збільшувався вміст ТК у тварин 4-ї і 5-ї груп, які споживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію. Так, при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ вміст ТК збільшився в 6 разів ($p < 0,001$), при споживанні водно-сольового розчину з половинною концентрацією цих іонів – у 5,7 раза ($p < 0,05$). Недостовірними були зміни у тварин 6-ї груп.

На 30-ту добу експерименту подібна залежність між концентрацією іонів натрію та калію у питній воді і вмістом ТК у сироватці крові піддослідних тварин зберігалася. Іони натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ викликали збільшення даного показника в 3,7 раза ($p < 0,001$). Споживання водно-сольового розчину з іонами калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$ на 30-ту добу сприяло збільшенню вмісту ТК у крові тварин в 5,8 раза ($p < 0,001$). Комбінація обох іонів у вище зазначених концентраціях сприяла збільшенню даного показника у 5,9 раза ($p < 0,001$), та в 5,2 раза ($p < 0,001$) за умов поєднаної дії натрію і калію в концентраціях удвічі менших (відповідно $50,0 \text{ мг/дм}^3$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$). У тварин 6-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію в концентрації відповідно $25,0 \text{ мг/дм}^3$ і $2,5 \text{ мг/дм}^3$ достовірних змін вмісту ТК не відмічалось.

Найбільш суттєво вже на першому етапі спостереження збільшувався вміст ТК у крові тварин при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ та комбінацією натрію і калію в концентраціях відповідно $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ (рис. 5.2). Зменшення ж концентрацій цих катіонів у водно-сольовому розчині в два рази мало наслідком менш інтенсивне зростання величини ТК.

На 30-ту добу від початку дослідження аналогічно попередньому терміну спостереження інтенсивність збільшення вмісту ТК була найбільшою у щурів 3-ї і 4-ї груп за рахунок збереження тенденції виявленої вже на 15-ту

добу спостереження. У щурів 2-ї і 5-ї груп зміни величини ТК на даному етапі спостереження стали більш вираженими і лише в 6-й групі різниці з контролем не було.

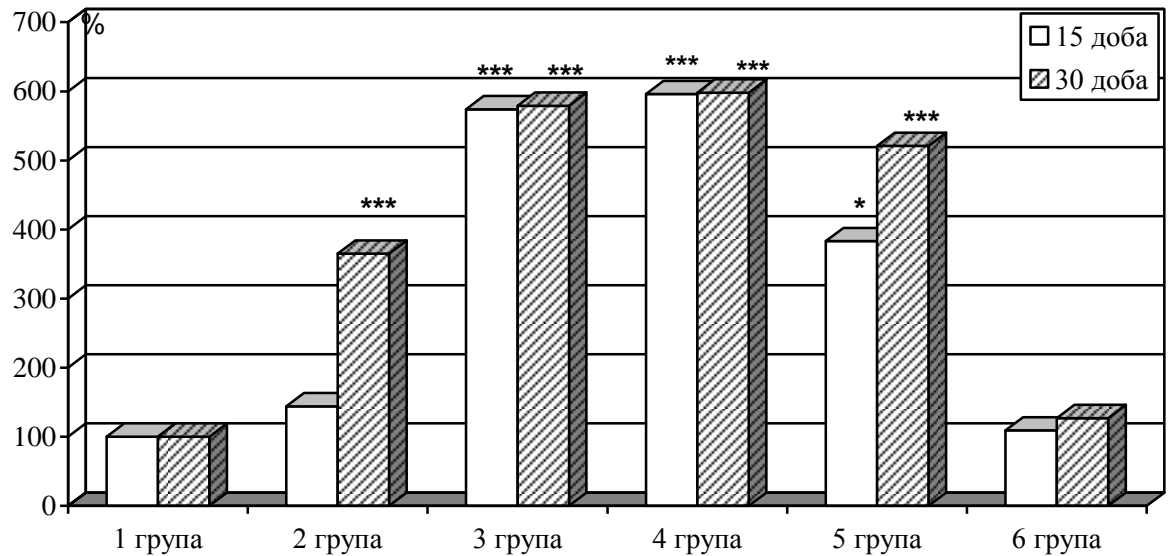


Рис. 5.2. Динаміка вмісту трієнових кон'югатів у сироватці крові щурів (у % до контролю) при вживанні водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. *** – $p < 0,001$.

Таким чином, проведені дослідження показали, що інтенсивність динаміки вмісту ТК залежала від якості водно-сольового розчину, який споживали щурі. Найбільше зростання показника викликала вода з іонами калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$ та комбінація іонів натрію і калію в концентраціях відповідно $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$. Відсутніми були зміни у тварин, які пили водно-сольовий розчин з комбінацією цих іонів в концентраціях $25,0 \text{ мг/дм}^3$ для натрію і $2,5 \text{ мг/дм}^3$ для калію.

Отримані результати показали, що концентрація ТБК-АП збільшувалась у крові тварин майже усіх експериментальних груп, за винятком тих, що споживали водно-сольовий розчин із комбінацією іонів натрію та калію в найменших концентраціях (табл. 5.3).

Уміст ТБК-АП найсуттєвіше збільшувався у тварин 3-ї групи, які вживали водно-сольовий розчин з іонами калію у концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$.

Порівняно з контролем даний показник на 15-ту добу спостереження збільшувався у 2,6 раза ($p < 0,001$), а на 30-ту добу – у 2,4 раза ($p < 0,001$). У тварин 2-ї, 4-ї та 5-ї груп достовірно нагромадження у крові ТБК-АП відмічалось лише на 30-ту добу експерименту.

Таблиця 5. 3

Уміст ТБК-активних продуктів у крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію, ммоль/л, ($M \pm m$; n = 6)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Вміст ТБК-АП ПОЛ, ммоль/л | |
|---------|---|---------------------------|-----------------|
| | | на 15 добу | на 30 добу |
| 1-ша | контрольна | 4,58 ± 1,03 | 4,32 ± 0,09 |
| 2-га | 100,0 Na | 7,26 ± 0,88 | 5,94 ± 0,15 *** |
| 3-тя | 10,0 K | 11,82 ± 0,95*** | 10,26 ± 0,79*** |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | 5,13 ± 0,26 | 5,93 ± 0,09*** |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | 4,92 ± 0,19 | 5,39 ± 0,20*** |
| 6-та | 25,0 Na + 2, 5 K | 4,7 ± 0,29 | 4,46 ± 0,32 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Як видно на рисунку 5.3 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 % ($p < 0,001$).

Відсутність достовірних змін за даним показником у тварин 6-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію в концентрації відповідно 25 мг/дм³ і 2,5 мг/дм³ свідчило про відсутність негативного впливу найменших застосованих для дослідження концентрацій обох іонів.

Таким чином, проведені дослідження показали, що споживання водно-

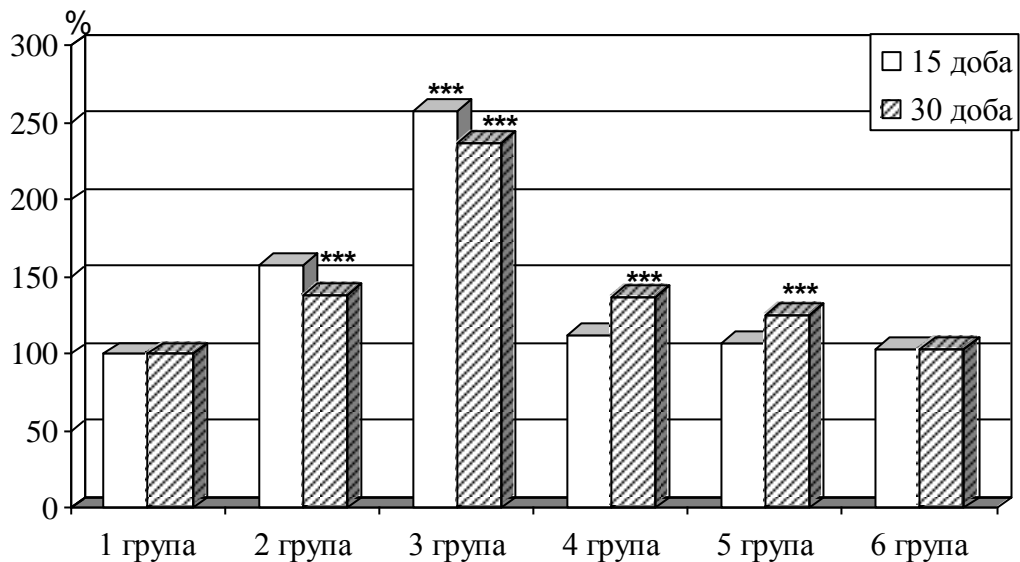


Рис. 5.3. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів у крові щурів (у % до контролю) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. *** – $p < 0,001$.

сольового розчину з іонами натрію та калію в субтоксичних концентраціях ТБК-активних продуктів змінювався в залежності від якості розчину, який викликає активацію мембрано руйнівних процесів в організмі піддослідних тварин свідчить нагромадження у крові ДК, ТК та ТБК-АП. Інтенсивність накопичення цих метаболітів суттєво залежить від іонного складу води та концентрації обох іонів.

Найбільший приріст вмісту у крові ДК та ТК характерний для вживання водно-сольового розчину іонів натрію та калію відповідно $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$, а ТБК-АП – при вживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$.

5.2. Стан антиоксидантної системи при вживанні водно-сольових розчинів з різними концентраціями іонів натрію і калію

Наростаючі темпи забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками, більшість яких негативно впливають на метаболізм, можуть

порушити рівновагу між процесами, які сприяють руйнуванню клітин, та тими, що протидіють таким ефектам. Інтенсивність вільнорадикального окиснення визначається, з одного боку, швидкістю утворення ініціаторів переокиснення – вільних радикалів, а з іншого – функціональним станом антиоксидантної системи. Оцінку стану АОС організму піддослідних тварин, які споживали водно-сольовий розчин з різними концентраціями іонів натрію та калію, проводили за змінами активності ферментативної ланки АОС крові. Вивчали активність каталази, пероксидазну активність крові та вміст церулоплазміну, які відповідають за пригнічення вільнорадикального окиснення або нейтралізацію вже утворених вільних радикалів. Відомо, що іони натрію і калію беруть активну участь в активації цих ферментів.

Проведені дослідження показали, що достовірно зростання активності каталази у крові на 15-у добу експерименту відбулося лише у тварин 3-ї піддослідної групи (таблиця 5.4). Збільшення показника у них становило відповідно 32 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

Активність каталази в крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію
мкат/л, ($M \pm m$; $n = 6$)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Каталаза, мкат/л | |
|---------|---|------------------|---------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | 0,22 ± 0,02 | 0,21 ± 0,02 |
| 2-га | 100,0 Na | 0,24 ± 0,01 | 0,29 ± 0,01** |
| 3-тя | 10,0 К | 0,29 ± 0,01* | 0,27 ± 0,01* |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 К | 0,27 ± 0,02 | 0,26 ± 0,01* |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 К | 0,26 ± 0,02 | 0,24 ± 0,08 |
| 6-та | 25,0 Na + 2, 5 К | 0,22 ± 0,01 | 0,22 ± 0,01 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

На 30-ту добу спостереження даний показник був достовірно більший за контроль у тварин 2-ї, 3-ї і 4-ї груп. Зокрема, активність ферменту при споживанні водно-сольового розчину з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ (2-а група) зросла на 38 % ($p < 0,01$), при надходженні іонів калію в концентрації 10,0 мг/дм³ – на 29 % ($p < 0,05$), а при споживанні водно-сольового розчину, який містив одночасно іони натрію і калію в концентрації відповідно 100,0 мг/дм³ і 10,0 мг/дм³ – на 24 % ($p < 0,05$). Споживання водно-сольових розчинів, який містили ці іони в нижчих концентраціях, достовірних змін даного показника не було.

При дослідженні пероксидазної активності крові піддослідних тварин побачили, що достовірні зміни виникали лише у тварин 2-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію 100,0 мг/дм³ (таблиця 5.5). Зростання даного показника порівняно з контрольною величиною на 15-ту добу спостереження дорівнювала 20 % ($p < 0,05$), а на 30-ту добу експерименту – на 17 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.5.

Пероксидазна активність крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію
ммоль/л·г, ($M \pm m$, $n = 6$)

| № групи | Концентрація натрію і калію, мг/дм ³ | Пероксидаза, ммоль/л·г | |
|---------|---|------------------------|---------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | Контрольна | 172,0 ± 12,0 | 177,1 ± 7,0 |
| 2-га | 100,0 Na | 205,6 ± 4,0* | 206,4 ± 10,0* |
| 3-тя | 10,0 К | 198,4 ± 8,3 | 200,0 ± 9,0 |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 К | 195,0 ± 7,0 | 199,0 ± 8,0 |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 К | 185,8 ± 8,5 | 193,8 ± 11,0 |
| 6-та | 25,0 Na + 2, 5 К | 169,5 ± 10,0 | 180,4 ± 8,0 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$.

Показники тварин 3-ї, 4-ї та 5-ї експериментальних груп свідчили про тенденцію до зростання в обидва терміни спостереження, проте статистично достовірної різниці порівняно з контролем не відмічалось. Показники тварин 6-ї групи практично не відрізнялися від контрольних.

Зображені на рис. 5.4 діаграми демонструють, що найсуттєвіші зміни, які відображали активацію ферментів антиоксидантного захисту крові тварин, виникали на 30 добу від початку досліджу.

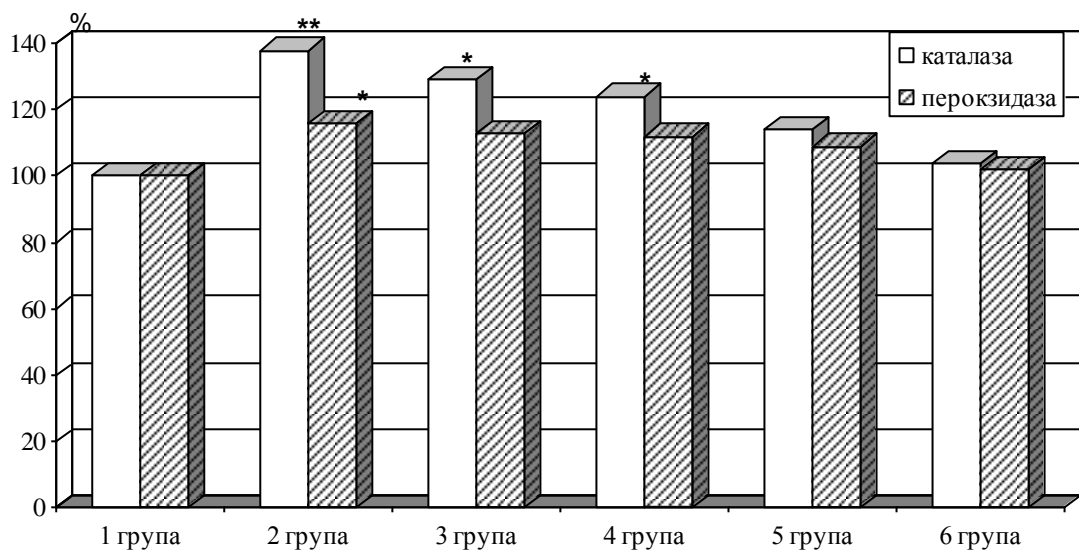


Рис. 5.4. Відсоткова динаміка активності каталази і пероксидаз у крові при вживанні водно-солевого розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію на 30-ту добу спостереження. Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Найсуттєвіший негативний вплив на мембрани клітин, про що свідчило достовірне зростання активності обох ферментів антиоксидантного захисту крові, справляло надходження в організм тварин водно-солевого розчину з іонами натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ (2-а група). Незважаючи на коливання абсолютних значень досліджуваних показників у тварин 4-ї та 5-ї груп, достовірних змін не встановили.

При оцінці впливу іонів натрію та калію у вище зазначених концентраціях та їх комбінації на антиоксидантну систему організму

піддослідних тварин значну увагу приділяли церулоплазміну, враховуючи його роль у підтримці функціональної активності різних системи протидії токсичним продуктам ВРО для збереження клітинного метаболізму та те, що дана речовина синтезується у печінці.

Результати дослідження впливу водно-сольових розчинів на вміст церулоплазміну у крові піддослідних щурів відображені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6.

Уміст церулоплазміну в крові щурів при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію

мг/л, (M ± m, n = 6)

| Групи тварин | Концентрація іонів натрію і калію у воді мг/дм ³ | Церулоплазмін, мг/л | |
|--------------|---|---------------------|-----------------|
| | | 15 доба | 30 доба |
| 1-ша | контрольна | 322,8 ± 26,2 | 381,2 ± 2,34 |
| 2-га | 100,0 Na | 183,5 ± 17,30** | 147,3 ± 2,20*** |
| 3-тя | 10,0 K | 186,5 ± 7,7*** | 104,1 ± 3,08*** |
| 4-та | 100,0 Na + 10,0 K | 196,9 ± 2,08*** | 284,4 ± 3,14*** |
| 5-та | 50,0 Na + 5,0 K | 208,3 ± 3,80 ** | 371,9 ± 4,26 |
| 6-та | 25,0 Na + 2,5 K | 300,8 ± 18,5 | 382,1 ± 2,38 |

Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Згідно отриманих даних видно, що при споживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями і комбінаціями іонів натрію і калію спостерігалось статистично достовірне зменшення вмісту ЦП в сироватці крові піддослідних тварин.

У тварин 2-ї експериментальної групи, які споживали водно-сольовий розчин з умістом іонів натрію в концентрації 100,0 мг/дм³, зменшення даного

показника на 15-ту добу експерименту становило 1,8 раза ($p < 0,01$). При збільшенні терміну спостереження до 30-ї доби дефіцит ЦП сягав порівняно з контрольним значенням 2,5 раза ($p < 0,001$).

У тварин 3-ї групи при споживанні водно-сольовий розчину, який містив іони калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$, на 15 добу експерименту вміст ЦП був статистично достовірно меншим за контрольну величину в 1,7 раза ($p < 0,001$) в порівнянні з контролем, а зі збільшенням тривалості дослідження дана різниця збільшувалася. Так вміст ЦП у крові тварин цієї групи був у 3,7 раза ($p < 0,001$) меншим, ніж в контролі.

При споживанні тваринами 4-ї піддослідної групи водно-сольовий розчину, який містив обидва катіони в найбільших концентраціях (натрій $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калій $10,0 \text{ мг/дм}^3$) рівень ЦП в сироватці крові на 15-ту добу спостереження зменшився в 1,6 раза ($p < 0,001$). Через 30 днів дана величина порівняно з контрольною була меншою в 1,3 раза ($p < 0,001$).

У щурів 5-ї піддослідної групи, які вживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію в концентрації відповідно $50,0 \text{ мг/дм}^3$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$, зменшення рівня ЦП на 15-ту добу експерименту становило 1,5 раза ($p < 0,01$), а на 30-ту добу даний показник достовірно не відрізнявся від показника тварин контрольної групи.

І лише в останній, 6-ій групі, щурі якої вживали водно-сольовий розчин з комбінацією найменших концентрацій обох катіонів, впливу водно-сольового розчину на організм практично не відмічалось, про що свідчила відсутність достовірних змін вмісту ЦП у крові в порівнянні з контрольними величинами на обох етапах експерименту.

Як видно з рисунку 5.5, найбільш вираженими були зміни даного показника у тварин 2-ї, 3-ї та 4-ї груп.

Зокрема, вживання водно-сольового розчину з різними комбінаціями концентрацій іонів калію та натрію викликало зменшення вмісту ЦП, що знаходилося в залежності від концентрації іонів натрію та калію. А саме, при найбільших концентраціях цих іонів окремо у водно-сольовому розчині та

при їх поєднанні зменшення вмісту церулоплазміну було найсуттєвішим і виникало вже на 15-ту добу споживання такої води.

Хоча й вживання водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію в половинній концентрації (відповідно $50,0 \text{ мг/дм}^3$ і $5,0 \text{ мг/дм}^3$) викликало подібні зміни, проте їх інтенсивність була суттєво меншою. І невідомим виявився водно-сольовий розчин з комбінацією найменших концентрацій іонів натрію і калію (відповідно $25,0 \text{ мг/дм}^3$ і $2,5 \text{ мг/дм}^3$).

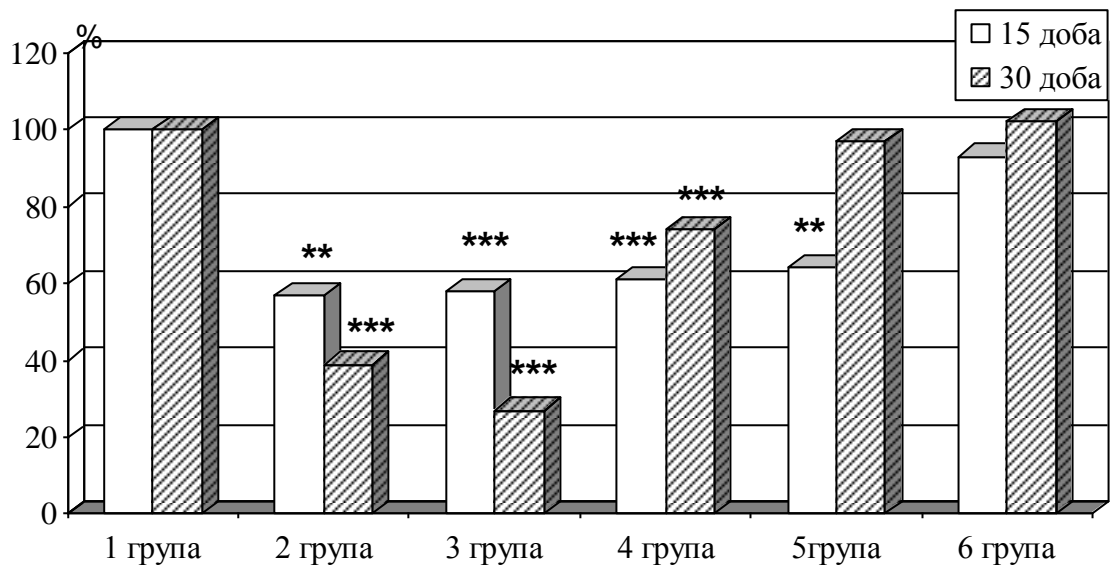


Рис. 5.5. Динаміка вмісту церулоплазміну в крові щурів(у % до контролю) при вживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію. Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

На основі отриманих даних можна зробити наступні проміжні висновки:

- тривале вживання піддослідними тваринами водно-сольового розчину з концентраціями іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію по $10,0 \text{ мг/дм}^3$ і їх комбінація негативно впливає на стан клітинних мембран завдяки активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Недостатня активність антиоксидантної системи сприяє посиленню вираженості ендогенної інтоксикації.

- іони натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ сприяють зменшенню вмісту церулоплазміну, компенсаторному збільшенню активності каталази і пероксидаз крові. Іони калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$ також викликають зниження вмісту церулоплазміну в крові піддослідних тварин, зростання активності каталази і пероксидаз за таких умов дещо менш виражене.

- комбінації різних концентрацій цих іонів викликали менш інтенсивні зміни параметрів активності ферментів антиоксидантної системи в крові піддослідних тварин, що може свідчити про їхню взаємодію і послаблення негативного впливу відповідних водно-сольових розчинів на організм. Водно-сольовий розчин з умістом іонів натрію і калію в концентрації відповідно $25,0 \text{ мг/дм}^3$ і $2,5 \text{ мг/дм}^3$ токсичного впливу на організм піддослідних тварин не проявляє.

Результати, які наведені у цьому розділі, опубліковані в наступних статтях [214–216].

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ВЖИВАННЯ ВОДНО-СОЛЬОВИХ РОЗЧИНІВ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ТА КОМБІНАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАЛІЮ

Гістологічно структура печінки контрольного щура представлена класичною дольковою будовою. Гепатоцити мають полігональну форму і містять переважно одне ядро, формуються в балки. Жовчні протоки не розширені, звичайної форми, вистелені кубічним епітелієм. Центральні вени звичайної форми, в них відкриваються периферичні синусоїди. Фібозна тканина портальних трактів практично відсутня. Морфометричними вимірами гістологічних препаратів печінки контрольної групи тварин (таблиця 6.1) встановлено; що діаметр гепатоцитів в середньому дорівнював $(12,7 \pm 0,3)$ мкм.

Таблиця 6.1

Морфометрична характеристика печінки контрольних щурів, які споживали питну воду ($M \pm m; n = 6$)

| Показник | Отримані величини |
|---|-------------------|
| Діаметр гепатоцитів, мкм | $12,7 \pm 0,3$ |
| Діаметр ядер гепатоцитів, мкм | $5,40 \pm 0,12$ |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах | $0,182 \pm 0,004$ |
| Стромально-паренхіматозні відношення в печінці | $0,210 \pm 0,004$ |
| Відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів, % | $2,20 \pm 0,03$ |
| Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, % | $7,18 \pm 0,15$ |

Діаметр ядер досліджуваних клітин досягав ($5,40 \pm 0,12$) мкм. Ядерно-цитоплазматичні відношення у гепатоцитах білих щурів першої групи складала ($0,182 \pm 0,004$). В даних експериментальних умовах стромально-паренхіматозні відношення в досліджуваному органі становили ($0,210 \pm 0,004$). При цьому відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів дорівнював ($2,20 \pm 0,03$) %. Наявність пошкоджених клітин печінки можна пояснити апоптозом, який має місце в неуражених органах. У мікропрепаратах печінки інтактних тварин визначали також відносний об'єм двоядерних гепатоцитів. Необхідно вказати, що даний морфометричний параметр становив ($7,18 \pm 0,15$) %.

Морфометричне вивчення печінки щурів 2-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з іонами натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$, показало, що досліджуванні морфометричні показники виявилися незначно зміненими порівняно з аналогічними у тварин контрольної групи (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Морфометрична характеристика печінки білих щурів, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ ($M \pm m$; $n = 6$)

| Показник | Групи спостережень | |
|---|--------------------|-------------------|
| | 1-а | 2-а |
| Діаметр гепатоцитів, мкм | $12,7 \pm 0,3$ | $12,9 \pm 0,3$ |
| Діаметр ядер гепатоцитів, мкм | $5,40 \pm 0,12$ | $5,58 \pm 0,15$ |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах | $0,182 \pm 0,004$ | $0,187 \pm 0,005$ |
| Стромально-паренхіматозні відношення в печінці | $0,210 \pm 0,004$ | $0,217 \pm 0,005$ |
| Відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів, % | $2,20 \pm 0,03$ | $2,50 \pm 0,06^*$ |
| Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, % | $7,18 \pm 0,15$ | $7,40 \pm 0,21$ |
| Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – $p < 0,05$. | | |

Діаметр гепатоцитів печінки в змодельованих експериментальних умовах становив $(12,9 \pm 0,3)$ мкм. При цьому діаметр ядер гепатоцитів дорівнював $(5,58 \pm 0,15)$ мкм. Ядерно-цитоплазматичні відношення в досліджуваних клітинах печінки тварин 2-ї групи були в межах $(0,187 \pm 0,005)$. Стромально-паренхіматозні відношення в печінці тварин, які споживали даний водно-сольовий розчин, сягали значення $(0,217 \pm 0,006)$. Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів в досліджуваних умовах експерименту становив $(7,40 \pm 0,21)$ %. Слід зауважити, що вищенаведені величини морфометричного дослідження статистично достовірно не відрізнялися від тих, що реєструвалися у тварин контрольної групи.

Лише відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів при змодельованих експериментальних умовах, який становив у тварин даної експериментальної групи $(2,50 \pm 0,06)$ %, був на 13,6 %, більшим. Встановлена різниця була достовірною ($p < 0,05$).

Більш суттєвими виявилися зміни основних параметрів, отриманих при проведенні морфометричного дослідження печінки щурів 3-ої експериментальної групи, які протягом 30 діб споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$. Результати цих досліджень представлені в таблиці 6.3.

Діаметр гепатоцитів печінки в даних умовах експерименту становив $(13,10 \pm 0,27)$ мкм. Статистично достовірної відмінності від показника контрольних щурів не було виявлено.

Аналогічна закономірність стосувалася і величини діаметри ядер гепатоцитів. У печінці тварин даної групи спостереження показник становив $(5,70 \pm 0,15)$ мкм. Наведене цифрове значення досліджуваного параметру достовірно не відрізнялося від показника тварин контрольної групи.

Величина ядерно-цитоплазматичного відношення в гепатоцитах за даних експериментальних умов досягала $(0,190 \pm 0,05)$. Відмінність абсолютного значення даного показника від групи контролю була в межах статистичної похибки, достовірної різниці не встановили.

Таблиця 6.3

**Морфометрична характеристика печінки білих щурів, які
споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію
10,0 мг/дм³ (M ± m; n = 6)**

| Показник | Групи спостережень | |
|--|--------------------|----------------|
| | 1-а | 3-а |
| Діаметр гепатоцитів, мкм | 12,7 ± 0,3 | 13,10 ± 0,27 |
| Діаметр ядер гепатоцитів, мкм | 5,40 ± 0,12 | 5,70 ± 0,15 |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах | 0,182 ± 0,004 | 0,190 ± 0,005 |
| Стромально-паренхіматозні відношення в печінці | 0,210 ± 0,004 | 0,230 ± 0,005* |
| Відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів, % | 2,20 ± 0,03 | 3,50 ± 0,09*** |
| Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, % | 7,18 ± 0,15 | 6,30 ± 0,15** |
| Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001. | | |

На відміну від попередніх показників, величина стромально-паранхіматозного відношення в печінці тварин 3-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію 10,0 мг/дм³ склала (0,230 ± 0,005). Це було статистично достовірно більше, ніж у тварин контрольної групи, на 9,5 % (p<0,05).

Величина відносного об'єму вогнищевих уражень гепатоцитів у щурів, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію

10,0 мг/дм³, збільшувалася з (2,20 ± 0,03) до (3,50 ± 0,09) %. Варто зазначити, що представлені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися, що становило 59 % (p<0,001).

Морфометричний аналіз засвідчив також, що в печінці тварин даної групи відносний об'єм двоядерних гепатоцитів зменшився з (7,18 ± 0,15) до (6,30 ± 0,15) %. Динаміка становила 14 % і була статистично достовірною.

Морфометрична характеристика печінки дослідних тварин 4 дослідної групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію 100,0 мг/дм³ та калію 10,0 мг/дм³, представлена в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Морфометрична характеристика печінки білих щурів, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію 100,0 мг/дм³ та калію 10,0 мг/дм³ (M ± m; n = 6)

| Показник | Групи спостережень | |
|---|--------------------|-----------------|
| | 1-ша | 4-та |
| Діаметр гепатоцитів, мкм | 12,7 ± 0,3 | 13,2 ± 0,4 |
| Діаметр ядер гепатоцитів, мкм | 5,40 ± 0,12 | 5,74 ± 0,18 |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах | 0,182 ± 0,004 | 0,192 ± 0,006 |
| Стромально-паренхіматозні відношення в печінці | 0,210 ± 0,004 | 0,238 ± 0,006* |
| Відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів, % | 2,20 ± 0,03 | 11,50 ± 0,24*** |
| Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, % | 7,18 ± 0,15 | 5,80 ± 0,12*** |
| Примітка. * – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп * – p<0,05, *** – p<0,001. | | |

Аналізом представлених даних встановлено, що діаметр гепатоцитів у даній групі спостереження становив $(13,2 \pm 0,4)$ мкм. Дана величина достовірно не відрізнялася від показника тварин гру контролю. В змодельованих експериментальних умовах діаметр ядер клітин печінки досліджуваних тварин дорівнював $(5,74 \pm 0,18)$ мкм, що знаходилося в межах статистичної похибки величин.

Ядерно-цитоплазматичні відношення в клітинах печінки досліджуваних щурів змінювалися несуттєво. Хоча й дана величина зросла до $(0,192 \pm 0,006)$, наведене цифрове значення статистично достовірно не відрізнялося від показника контролю.

Стромально-паранхіматозні відношення в печінці в умовах даного досліджу зросли з $(0,210 \pm 0,004)$ до $(0,238 \pm 0,006)$. Даний показник досліджуваної групи тварин був достовірно більшим за показник контрольної групи, що становило 13,3 % ($p < 0,05$). Знайдене збільшення стромальних структур в печінці в даному експерименті можна пояснити набряком строми, який спостерігався при світлооптичному дослідженні мікропрепаратів печінки.

В даних експериментальних умовах збільшеним виявився також відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів. Так в досліджуваній групі спостережень він дорівнював $(11,50 \pm 0,24)$ %. Даний морфометричний параметр статистично достовірно відрізнявся від аналогічного контрольної групи тварин $(2,20 \pm 0,03)$ % і перевищував його у 5,2 раза.

Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів в печінці досліджуваних щурів зменшився з $(7,18 \pm 0,15)$ до $(5,80 \pm 0,12)$ %. Порівняно з величиною тварин контрольної групи дана величина відрізнялася на 23,8 % ($p < 0,001$). Достовірних змін цих параметрів у тварин 5-ї та 6-ї груп не було.

Гістоморфологічні дослідження паренхіми печінки у тварин, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$, виявили виражений набряк строми, дистрофічні зміни поодиноких гепатоцитів (рис. 6.1).

У тварин цієї ж групи відмічалось зменшення вмісту глікогену в гепатоцитах центральних відділів часточок печінки (рис. 6.2).

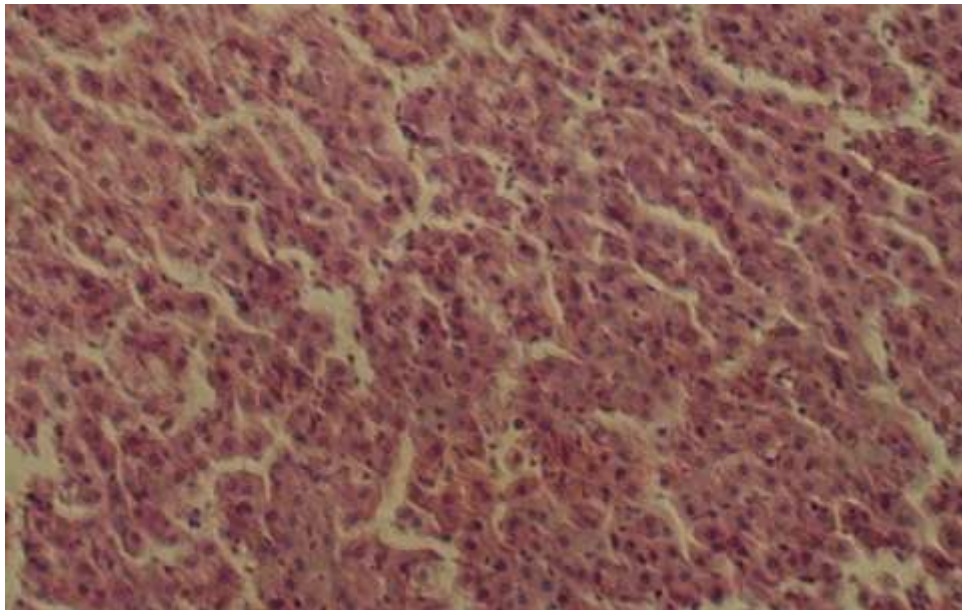


Рис. 6.1. Виражений набряк строми, дистрофічні зміни поодиноких гепатоцитів у печінці щура, який вживав водно-сольовий розчин з концентрацією Na^+ 100,0 мг/дм³. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб.: x 125.

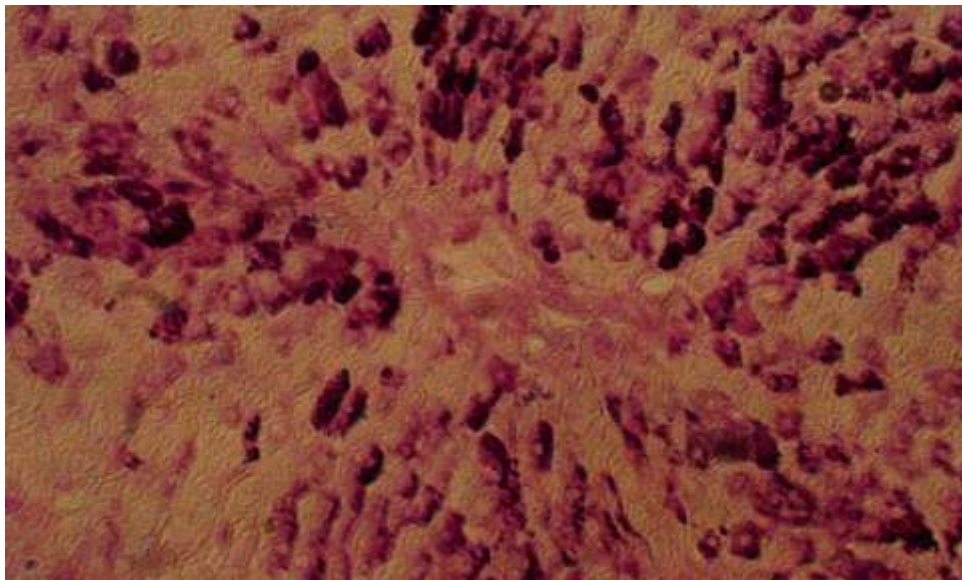


Рис. 6.2. Зменшення кількості глікогену в гепатоцитах центральних відділів часточки печінки білого щура, який вживав водно-сольовий розчин з концентрацією Na^+ 100,0 мг/дм³. ШИК – реакція. Зб.: x 125.

При світлооптичному дослідженні мікропрепаратів печінки тварин 3-ї групи, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ та 4-ї групи, тварини якої споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$, також виявлено структурні зміни в досліджувальному органі. За обох видів експериментального впливу виявлялися помірно виражені зміни в гемомікроциркуляторному руслі печінки. Спостерігалось повнокрів'я центральних вен та синусоїдів. Останні були розширені. Виявлялося набухання гепатоцитів в більшості випадків у центральних відділах печінкових часточок. Між деякими паренхіматозними клітинами межі були нечіткими, а між деякими не розрізнялися.

При забарвленні мікропрепаратів гематоксилін-еозином в деяких гепатоцитах цитоплазма була зернистою із наявністю дрібних вакуолей, що свідчило про дистрофічні зміни у печінці (рис. 6.3, рис. 6.4).

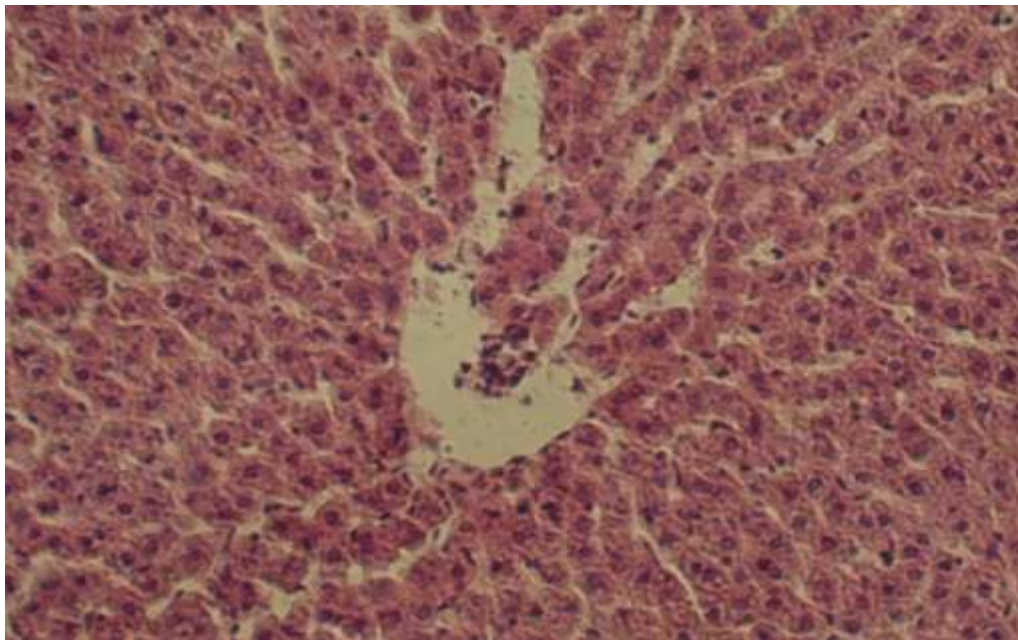


Рис. 6.3. Стромальні та перидуктальний набряки, дистрофічні зміни поодиноких гепатоцитів в печінці щура, який вживав водно-сольовий розчин з концентрацією K^+ $10,0 \text{ мг/дм}^3$. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: $\times 125$.

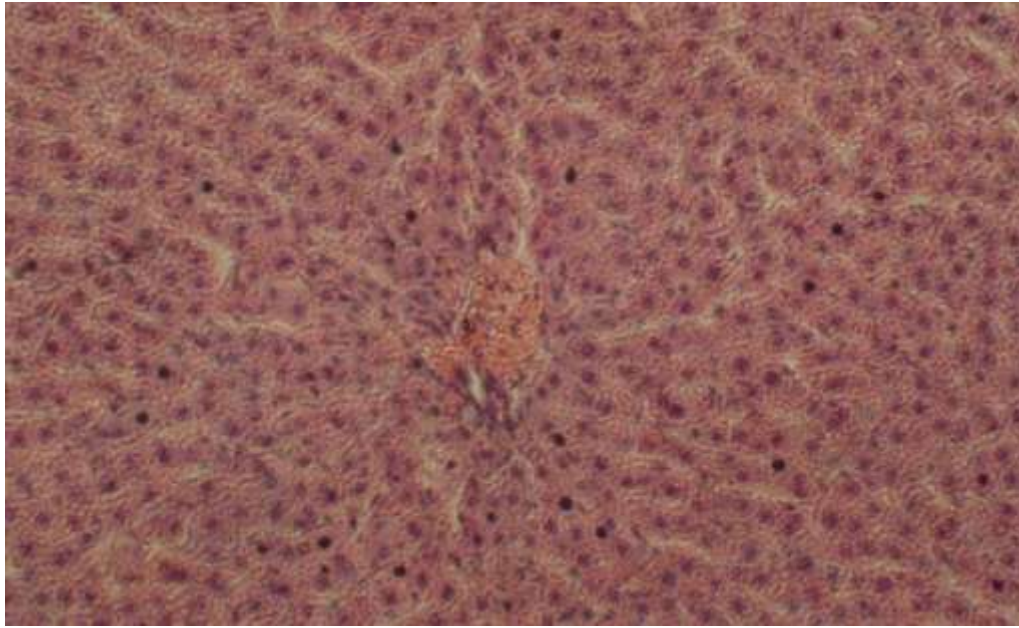


Рис. 6.4. Повнокрів'я судин, стромальний набряк, дистрофія гепатоцитів у печінці щура, який вживав водно-сольовий розчин з концентрацією Na^+ 100 мг/дм^3 і K^+ – 10 мг/дм^3 . Забарвлення: гематоксилін-еозином. Зб.: x 100.

Мікроскопічно у мікропрепаратах печінки тварин 3-ї та 4-ї груп, забарвлених гематоксилін-еозином, виявлялися також стромальні зміни. Окрім набряку строми спостерігали деяке збільшення куперівських клітин. Останнє явище свідчило про активацію фагоцитарної активності досліджуваного органа. При гістологічному дослідженні у мікропрепаратах печінки виявлявся також помірний набряк перипортальних трактів.

У тварин, які вживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ (3-я група) було встановлено зменшення кількості глікогену в гепатоцитах центральних та периферичних відділів печінкової часточки (рис. 6.5)

У тварин, які вживали водно-сольовий розчин з іонами натрію та калію в концентрації відповідно $100,0 \text{ мг/дм}^3$ та $10,0 \text{ мг/дм}^3$ (4-та група) також було встановлено зменшення кількості глікогену в гепатоцитах центральних та периферичних відділів печінкової часточки (рис. 6.6).

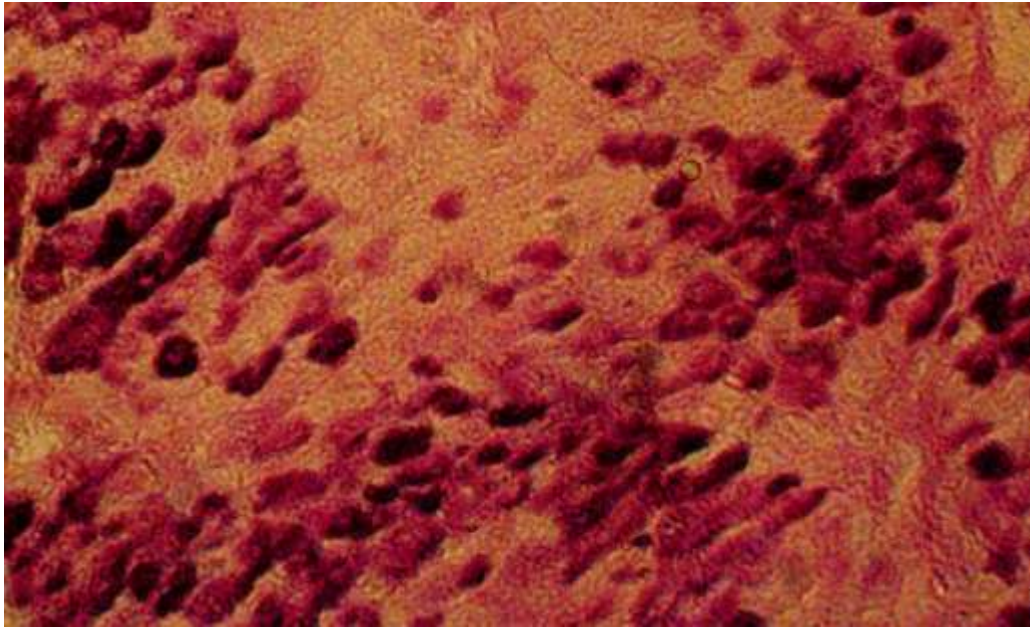


Рис. 6.5. Зменшення кількості глікогену в гепатоцитах центральних та периферичних відділах печінкової часточки щура, який вживав водно-сольовий розчин з концентрацією K^+ 10,0 мг/дм³. ШИК-реакція. Зб. х 125.

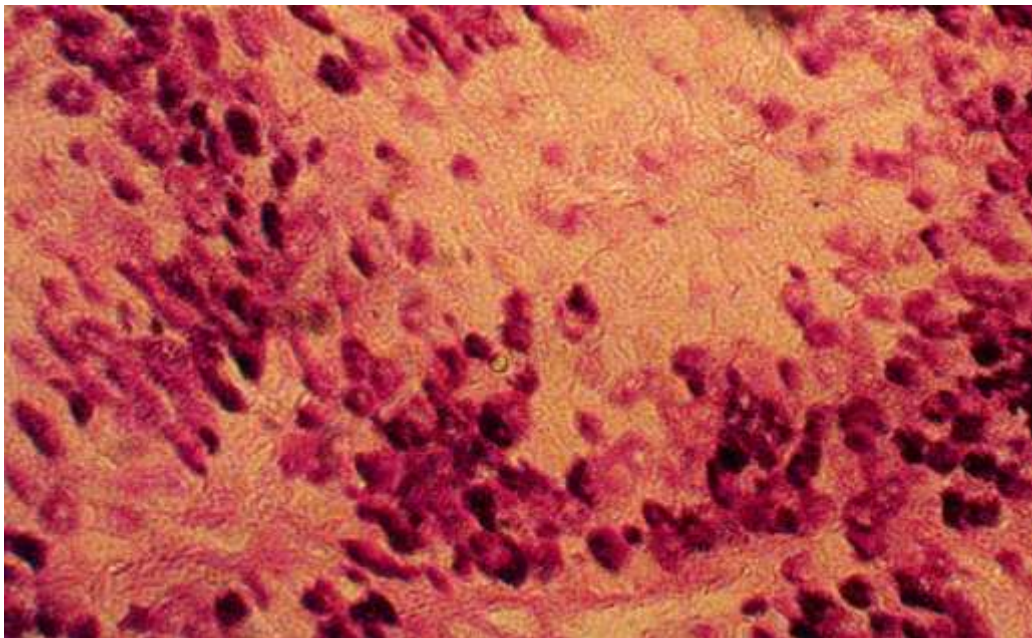


Рис. 6. 6. Зменшення кількості глікогену в гепатоцитах центральних та периферичних відділах печінкової часточки білого щура, що вживав водно-сольовий розчин з концентрацією Na^+ 100,0 мг/дм³ і K^+ 10,0 мг/дм³. ШИК-реакція. Зб. х 125.

Таким чином, проведені морфометричні і гістологічні дослідження показали, що тривале вживання піддослідними 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, негативно впливало на структурну організацію печінки піддослідних щурів.

Електронно-мікроскопічне дослідження печінки інтактних щурів показало, що гепатоцити часточок мають переважно полігональну форму та виражену полярність структурної організації (рис. 6.7).

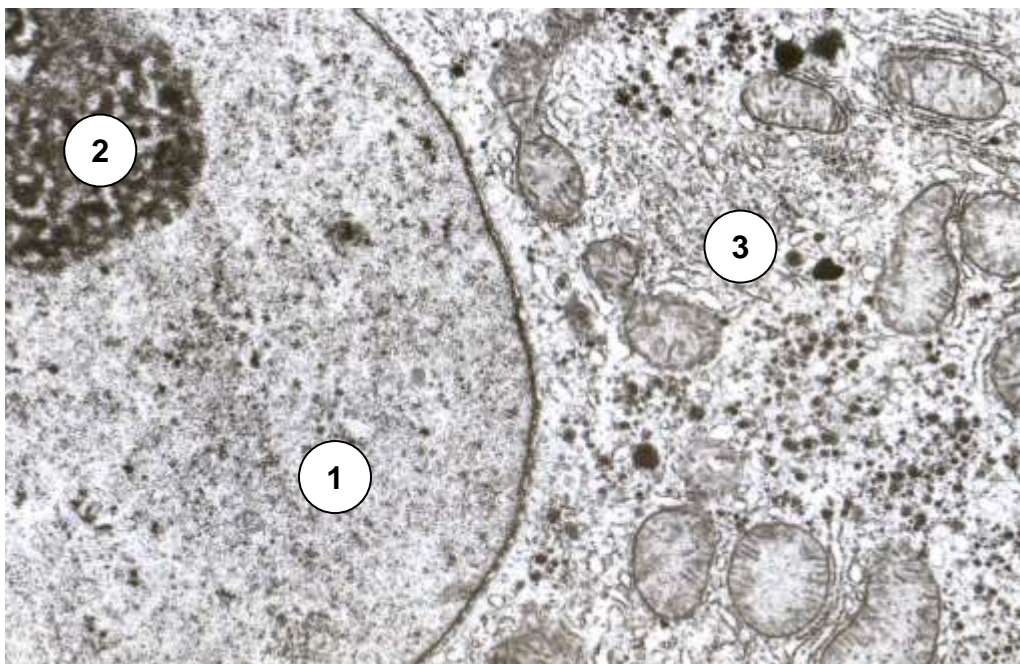


Рис. 6.7. Ультраструктурна організація гепатоцита печінки білого щура в нормі. Фрагмент ядра (1) з ядерцем (2), цитоплазми (3) $36. \times 24000$.

Плазмолемі клітин васкулярного полюсу мають чисельні мікроворсинки, що формують разом з ендотеліоцитами кровоносних капілярів простір Діссе. Біліарні частини плазмолем утворюють жовчні капіляри з неширокими просвітами у яких наявні мікроворсинки. Ядра гепатоцитів мають округлу форму, чіткі контури каріолеми, невеликі рівномірні перинуклеарні простори та чисельні ядерні пори. Каріоплазма включає крупні ядерця, переважно еухроматин та незначні грудки

гетерохроматину. Характерною ознакою цитоплазми гепатоцитів є добре розвинена гранулярна і агранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, що локалізується переважно в біліарному полюсі та грудки глікогену. Чисельні мітохондрії мають округлу або еліпсоподібну форму, помірно осміюфільний матрикс та чіткі кристи.

При субмікроскопічному дослідженні печінки тварин, які вживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$, в багатьох гепатоцитах спостерігалось вогнищеве просвітлення гепатоцитів вільне від органел (рис. 6.8).

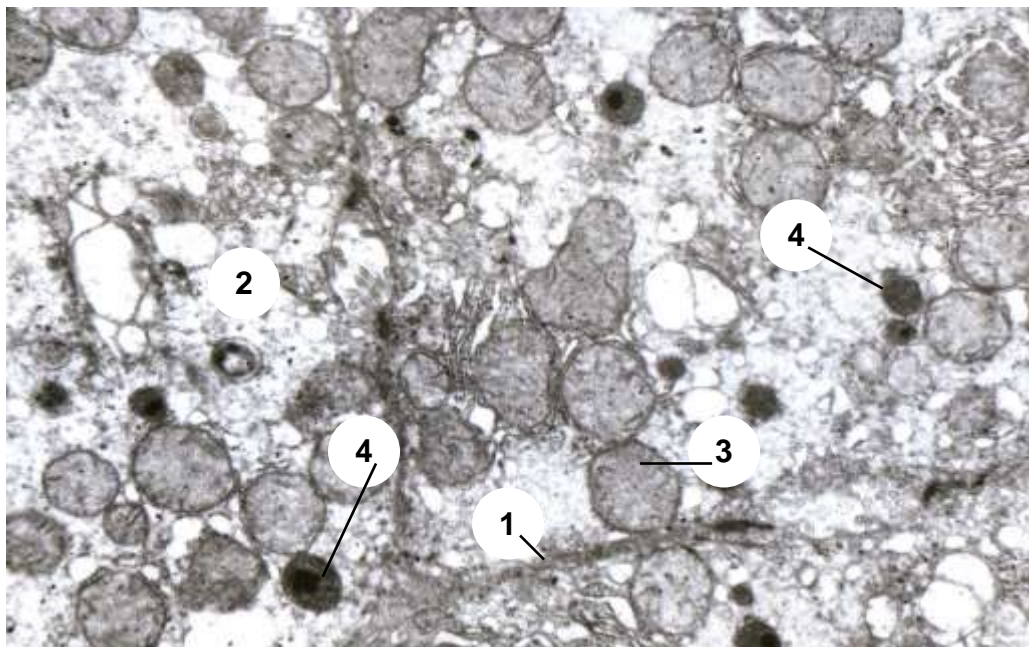


Рис. 6.8. Субмікроскопічні зміни гепатоцитів печінки щура, який вживав водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$. Потовщині плазмолемі (1), розширені вакуолізація цистерн комплексу Гольджі (2), деструкція крист мітохондрій (3), багато лізосом (4) X 25000.

Ядра гепатоцитів мали переважно округлу форму з рівномірною каріолемою і помірним числом ядерних пор. Цистерни гранулярної і гладкої ендоплазматичної сітки були вогнищеве вакуолеподібно розширені та частково фрагментовані.

Більшість мітохондрій округлі містять матрикс середньої електронної щільності і невелику кількість крист. Значно зменшився в цитоплазмі гепатоцитів уміст гранул глікогену. Жовчні капіляри без видимих змін з досить високим числом мікроворсинок проте поблизу них збільшена кількість лізосом. Комплекс Гольджі значно вакуолізований, цистерни і вакуолі розширені. Плазмолеми клітин на окремих ділянках потовщені і нечіткі.

Дослідження печінки тварин, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$, встановило наявність в часточках гепатоцитів, що характеризуються підвищеною осміофілією каріоплазми і цитоплазми (рис. 6.9).

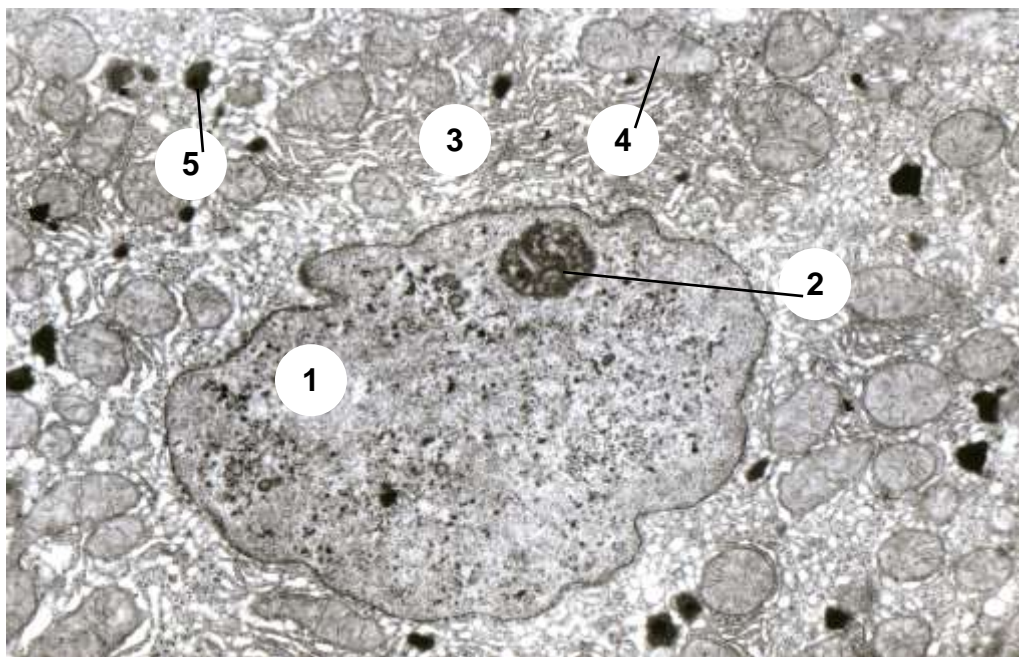


Рис. 6.9. Ультраструктурна організація «темного» гепатоцита в складі часточки печінки щура, який отримувал водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$. Ядро з інвагінаціями (1), невелике ядерце (2), чисельні канальця гранульованої ендоплазматичної сітки (3), змінні мітохондрії (4), лізосоми (5). X 21000.

Ядра таких клітин інвагіновані в каріоплазмі наявні невеликі зони гранулярного матеріалу, ядрце невелике і ектопіроване, число ядерних пор незначне, перенуклеарні простори помірні.

В гепатоцитах виявлені чисельні каналця ендоплазматичної сітки, частіше гранулярної, просвіти яких нерівномірні, помірно розширені. Їх набухання частіше спостерігається по периферії клітин і особливо в ділянці розширених жовчних капілярів.

Багато мітохондрій гіпертрофовані, мембрани, що їх утворюють мають нерівні контури. У помірно щільному матріксі мітохондрій багато крист. Кількість лізосом підвищена, розміщені вони по цитоплазмі нерівномірно.

Споживання водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ (4 група) викликало значні ультраструктурні зміни гепатоцитів (рис. 6.10).

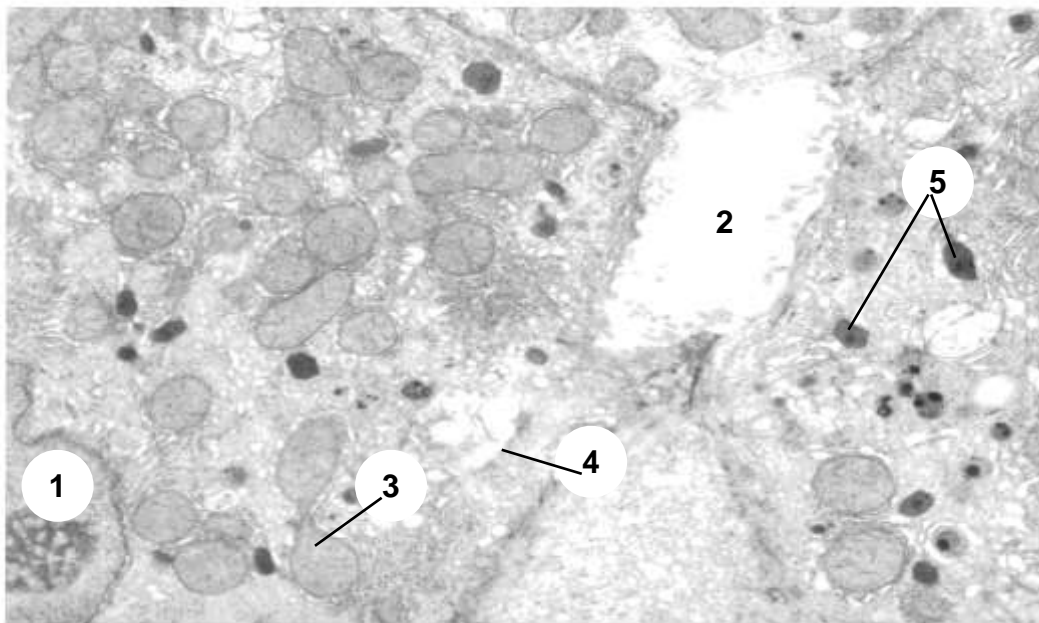


Рис. 6.10. Субмікроскопічні зміни гепатоцитів печінки щура, який отримував водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$. Ядра з інвагінаціями (1), розширений жовчний капіляр (2), гіпертрофовані мітохондрії (3), розширені цистерни комплексу Гольджі (4), лізосоми (5). X 21000.

Більшість ядер по структурі були аналогічні тваринам попередньої групи. Спостерігалися помірні або глибокі інвагінації каріолеми, перинуклеарні простори місцями збільшені. Електронна щільність каріоплазми таких ядер велика.

Ендоплазматична сітка поряд зі сплющеними, щільно упакованими каналцями, мала округлі вогнищево розширені ділянки. В клітинах наявні зони помірно щільної цитоплазми, вільні від органел. Частина мітохондрій гіпертрофована, має нерівні контури і помірне число крист.

В цитоплазмі багатьох гепатоцитів спостерігаються вторинні лізосоми. Збільшена їх кількість відмічається в ділянці розширення жовчних капілярів. На мембранах жовчних капілярів спостерігаються ділянки, вільні від мікроворсинок.

Плазматичні мембрани гепатоцитів, на окремих ділянках нечіткі, що може бути пов'язано зі зміною їх структурних складових. Гранул глікогену в цитоплазмі не спостерігається.

Субмікроскопічні дослідження печінки тварин 5 групи, які вживали водно-сольовий розчин з вмістом іонів натрію $50,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $5,0 \text{ мг/дм}^3$, показали, що в складі часточок органу гепатоцити змінені значно менше, ніж у попередніх групах піддослідних тварин (рис. 6.11).

Більша частка гепатоцитів мають помірно щільну каріо- і цитоплазму. Для ядер характерна округла форма, в каріолемі багато ядерних пор, ядерця гіпертрофовані. Плоскі і розширені цистерни ендоплазматичної сітки відносно рівномірно розподілені по цитоплазмі клітин. Цистерни комплексу Гольджі помірно розширені, особливо кінцеві його відділи.

Мітохондрії мають властиву їм форму і розміри, добре виражені кристи. Спостерігаються ділянки цитоплазми, які включають гранули глікогену.

В печінці тварин цих груп більшість жовчних капілярів помірно розширені з добре структурованими мікроворсинками. У біліарній ділянці цитоплазми гепатоцитів знаходиться багато лізосом.

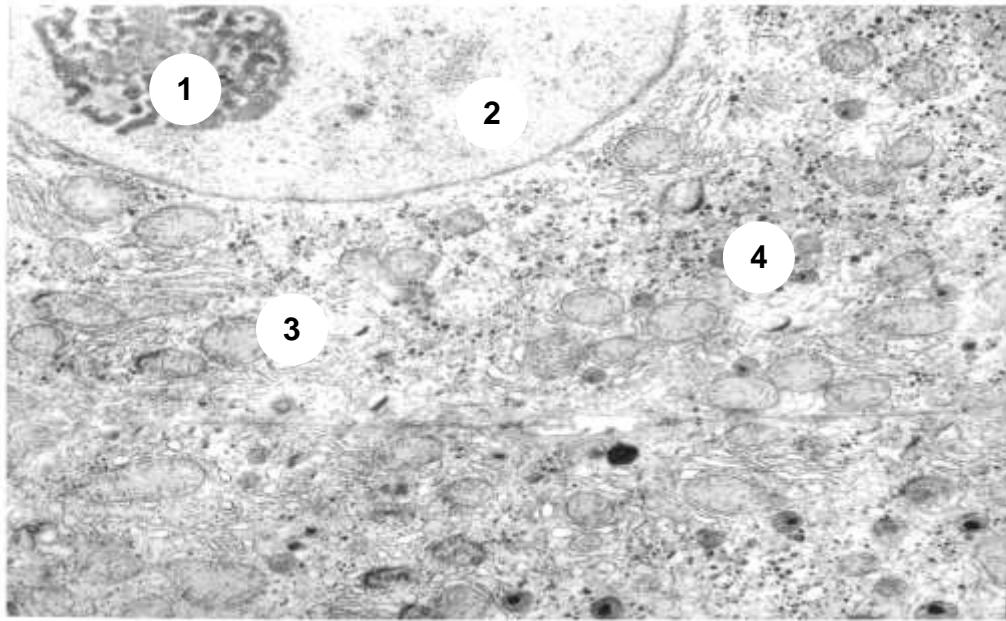


Рис. 6.11. Ультраструктурний стан гепатоцита печінки щура при вживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $50,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $5,0 \text{ мг/дм}^3$. Гіпертрофоване ядерце (1) в ядрі круглої форми (2), добре структурована гранулярна ендоплазматична сітка (3), грудки глікогену (4). X 19000.

У тварин 6-ї групи, ультраструктурна будова більшості гепатоцитів і їх органел мало відрізнялася від інтактної групи. Округлі ядра часто містять гіпертрофовані ядерця і відмічаються двоядерні клітини (рис. 6.12).

Невеликі мітохондрії рівномірно розташовані по цитоплазмі і мають чіткі кристи. Гранули глікогену утворюють невеликі скупчення і зустрічаються в різних ділянках між органелами. Жовчні капіляри мають невеликий просвіт, помірне число мікроворсинок. Спостерігається менше лізосом у цитоплазмі гепатоцитів, у порівнянні з клітинами печінки попередніх експериментальних груп тварин.

Узагальнюючи подані в даному розділі результати, можна стверджувати, що вживання тваринами водно-сольового розчину із вмістом іонів натрію та калію в субтоксичних концентраціях та при їх комбінації і викликає структурні зміни в печінці, які мають неспецифічний характер.

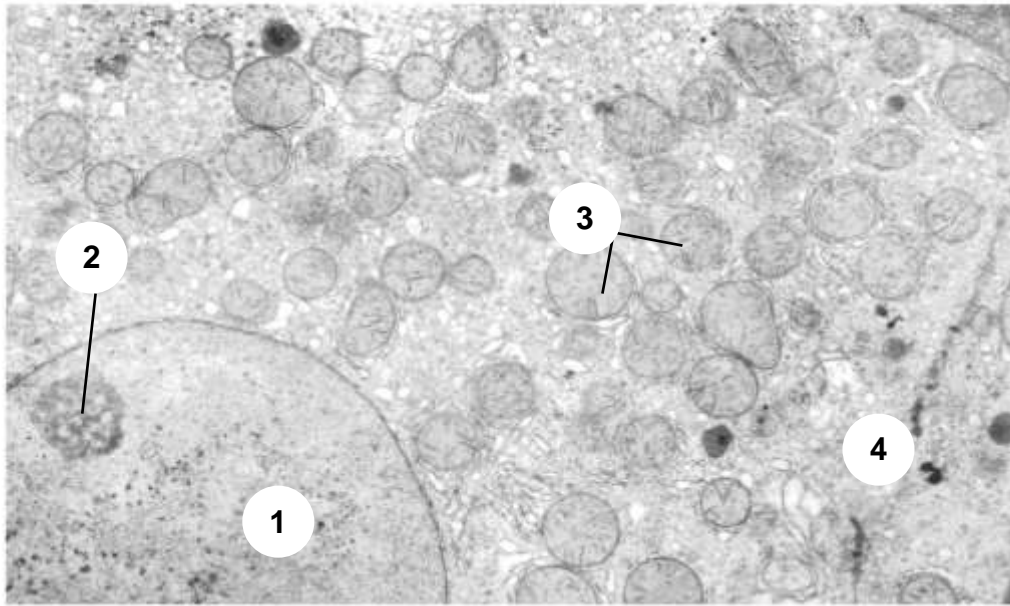


Рис. 6.12. Субмікроскопічний стан гепатоцита печінки щура в умовах вживання водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $25,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $2,5 \text{ мг/дм}^3$. Добре структуроване ядро (1), ядерце (2), багато мітохондрій (3), жовчний капіляр (4). X 21000.

До основних проявів слід віднести повнокрів'я судин, стромальний набряк, дистрофічні зміни гепатоцитів, зменшення кількості глікогену в гепатоцитах центральних та периферичних відділах печінкової часточки, збільшення куперівських клітин, помірний набряк перипортальних трактів, що свідчить про негативний вплив на структурну організацію печінки.

Зміни ультраструктурної організації печінки за таких умов проявляються вогнищевим просвітленням гепатоцитів, розширенням та фрагментацією цистерн гранулярної і гладкої ендоплазматичної сітки, розширенням цистерн і вакуолей комплексу Гольджі, потовщенням плазмолем, гіпертрофією мітохондрій, відсутністю мікрворсинок на мембранах жовчних капілярів, зменшенням умісту глікогену в цитоплазмі. Інтенсивність таких змін є найбільшою при споживанні водно-сольового розчину, що містить іони натрію та калію в концентрації відповідно

100,0 мг/дм³ та 10,0 мг/дм³. За таких умов найсуттєвіше зростає величина стромально-паренхіматозних відношень у печінці, відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів та відносний об'єм двоядерних гепатоцитів.

Результати, які наведені у цьому розділі, опубліковані в наступних статтях [217, 218].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Одним із головних пріоритетів науковців на сьогоднішній день є вирішення проблеми ризику для здоров'я населення вживання нестандартної за хімічним складом питної води та обґрунтування заходів профілактики розвитку патологічних процесів, зумовлених її споживанням [10, 16, 18]. Важливість наукових досліджень із вивчення фізіологічної ролі окремих компонентів питної води при вирішенні питань її кондиціонування після опріснення, регенерації у системах автономного життєзабезпечення (космічні кораблі, підводні апарати) є незаперечним. Адже не тільки полютанти, а й життєво необхідні макро- і мікроелементи у надлишкових кількостях, потрапляючи в організм, негативно впливають на всі види метаболізму, стан систем життєзабезпечення, проявляють гепатотоксичну дію, викликають оксидантний стрес, імунодефіцитний стан, порушення детоксикуючої функції печінки, пошкодження органів, тканин і організму в цілому [35, 63, 64].

Екзотоксикози, які є наслідком негативного впливу ксенобіотиків, характеризуються неспецифічним синдромом ендогенної інтоксикації, який супроводжує гостру і хронічну патологію і може бути важливою ланкою їх патогенезу, визначаючи наслідки захворювання [81, 107, 113]. З огляду на це зрозумілою є значна увага вчених до проблеми негативного впливу хімічних речовин, які можуть потрапляти в організм безконтрольно.

Зростання навантаження на організм людини негативних факторів антропогенного походження суттєво впливає на функціонування систем організму, які контролюють та підтримують гомеостаз. Оскільки печінка є основним бар'єром, що нейтралізує ксенобіотики, шкідливі речовини, які потрапляють в організм, в першу чергу здатні впливати на її структуру та функції. Враховуючи те, що одним із пріоритетних завдань сучасної

медицини є її профілактичний напрямок, головне завдання збереження здоров'я людини лежить у площині достатньо ефективного і вчасного виявлення початкових та зворотних стадій патологічних змін в органах-мішенях [16, 219, 220].

Слід врахувати, що найважливішою складовою частиною організму є вода, яка відіграє винятково важливу роль у житті людини. Адже присутні в ній мінеральні компоненти засвоюються краще, ніж із продуктів харчування [9, 11, 13, 18]. Ось чому думка багатьох учених є такою, що в даний час велику увагу слід приділяти як нестачі, так і надлишку хімічних елементів або груп елементів, які здатні негативно впливати на здоров'я, викликати розвиток донозологічних станів та соматичних захворювань. Цьому можуть сприяти особливості генетичної програми кожної людини, незбалансоване харчування, постійний негативний вплив шкідливих факторів навколишнього середовища техногенного походження [19, 64, 66, 67, 77, 78].

Одними з головних іонів (сольових компонентів) питної води є катіони калію і натрію. Вони необхідні для живого організму, проте при забрудненні довкілля можуть поступати в організм людини в надлишкових кількостях. Біологічні функції натрію і калію взаємопов'язані, адже вони є головними компонентами іонного гомеостазу організму, приймають участь у різноманітних біохімічних перетвореннях і вважаються малотоксичними [68, 82, 84, 87]. Не зважаючи на те, що вчені різних країн вже не одне десятиліття вивчають їх вплив на організм споживачів води [93–96], до сьогоднішнього дня немає єдиної думки щодо допустимої їх концентрації у питній воді. Токсичність хімічних сполук визначається, як правило, токсичністю їх аніонів. Для людини токсичність хлориду натрію становить 8,2 г/кг при пероральному введенні. Точних даних щодо токсичності хлориду калію для людини не встановлено. Для щурів при введенні в черевну порожнину NaCl ЛД₁₀₀ становить 5,0 г/кг, для KCl ЛД₁₀₀ дорівнює 0,83 г/кг. Таким чином, в однакових умовах K⁺ виявляється набагато токсичніший, ніж Na⁺ [106]. Важливо, що надлишкове надходження іонів K⁺ і Na⁺ викликає

перевантаження відповідних систем контролю постійності внутрішнього середовища, провокує порушення метаболічних процесів, а в епітелії шлунково-кишкового тракту і ниркових каналцях при цьому розвивається запалення та незворотне пошкодження тканини [99, 102]. Негативний вплив надлишку згаданих іонів був доведений на прикладі вивчення впливу регенованої води [94–96]. Проте сьогодні є небагато досліджень, присвячених впливу водно-сольових розчинів з комбінаціями субтоксичних концентрацій натрію і калію на функції печінки та її структуру. Окремі результати не охоплюють усі сторони даної проблеми, і є часто суперечливими. Це пояснюється багатогранністю функцій печінки як органа, який займає центральне положення в усіх видах метаболізму основних речовин, що споживає людина, і особливо піддається їхньому шкідливому впливу [23, 26, 30, 35].

Достатньо добре вивчено особливості негативного ізольованого впливу натрію і калію на організм людини та тварин, проте в реальних умовах частіше має місце їх комбінована дія [10, 59, 63, 64, 75], а відсутність даних про ефекти поєднаного впливу згаданих іонів доводять актуальність та доцільність таких досліджень. Крім того, аналіз даних літератури виявив, що більшість досліджень традиційно проводились у напрямку вивчення токсичних впливів натрію і калію в дозах, які є найбільш загрозливими для життя, переважно обмеженого контингенту людей, тобто таких доз і концентрацій, які мають місце у виробничих умовах або при техногенних катастрофах. На сучасному етапі глобальний характер антропогенного забруднення натрієм і калієм води, ґрунтів, харчових продуктів диктує необхідність вивчення токсичних ефектів цих металів на рівні малої інтенсивності, тобто таких доз і концентрацій, які в реальних умовах постійно впливають на організм [16, 219, 220].

Враховуючи той факт, що функціональна здатність печінки забезпечується транспортними механізмами, які залежать від стану мембран гепатоцитів, доцільним в контексті сказаного є з'ясування ролі

вільнорадикальних, мембранодестабілізуючих та інтоксикаційних факторів у розвитку уражень гепатоцитів при споживанні води з субтоксичними концентраціями іонів натрію та калію. Наявні в літературі дані не дають повного уявлення про морфофункціональні зміни в печінці при навантаженні організму іонами натрію і калію в субтоксичних концентраціях. Залишається не вивченим стан ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації в організмі як пускового механізму патологічного процесу при щоденному споживанні води з високим але нетоксичним умістом даних іонів. Проведення таких досліджень є важливим для розробки ефективних заходів, спрямованих на підвищення стійкості організму людини до шкідливої даних хімічних елементів. Важливість цього підходу ґрунтується на твердженні про те, що функціональні відхилення печінки при дії патогенного чинника виникають вже на доклінічних стадіях за рахунок порушень активності систем адаптації гепатоцитів [39, 107, 222].

Враховуючи вище наведені факти, було поставлено мету з'ясувати особливості деяких ланок патогенезу ушкодження печінки при впливі на організм водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію у субтоксичних концентраціях та при їх поєднаному впливі.

Для реалізації поставленої мети першим завданням досліджень стало вивчення впливу іонів натрію і калію та їх комбінацій у питній воді на білковоутворюючу та детоксикаційну функцію печінки. Дослідження проводили у два терміни, зокрема на 15-ту та 30-ту доби від початку споживання тваринами водно-сольових розчинів. Усіх тварин залежно від концентрації іонів натрію та калію у воді поділили на такі експериментальні групи: 1-а група (контрольна) включала щурів, які пили звичайну питну воду без насичення її іонами натрію і калію. Тварини 2-ї групи споживали водно-сольовий розчин з умістом іонів натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$, тварини 3-ї групи споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$, тварини 4-ї групи споживали водно-сольовий розчин, який містив іони натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію в концентрації

10,0 мг/дм³. Щури 5-ї піддослідної групи щодня вживали водно-сольовий розчин з іонами натрію в концентрації 50,0 мг/дм³ і калію 5,0 мг/дм³, а 6-ї – 25,0 і 2,5 мг/дм³ відповідно.

З даних літератури відомо, що речовини, які мають гепатотропну дію, можуть пригнічувати протеїнсинтезуючу функцію печінки, внаслідок чого може розвиватися гіпопротеїнемія. З огляду на це, одним із об'єктивних критеріїв доведення негативного впливу патогенного чинника було досліджено у піддослідних тварин вміст загального білка у крові. Зміна даного показника може відбуватися при зниженні активності процесів синтезу білка в печінці, порушенні водного балансу, посиленому розпаді і втраті білка організмом.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що вода з різним вмістом іонів натрію і калію по різному впливала на білковосинтезуючу функцію печінки. На 15-у добу експерименту зниження концентрації загального білка спостерігалось у тварин усіх піддослідних груп. Найбільш виражена і статистично достовірна гіпопротеїнемія відмічалася у тварин 3-ї групи, що підтверджувалося зменшенням показника на 21,7 % ($p < 0,05$). Деяко в меншій мірі пригнічення білковосинтезуючої функції печінки спостерігалось при вживанні водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію у концентрації 100,0 мг/дм³ та 10,0 мг/дм³ відповідно, зменшення вмісту загального білка в цих умовах становило 16 % ($p < 0,05$). Водно-сольові розчини з іншими концентраціями даних іонів не мали суттєвого впливу на показник.

Більш тривале спостереження за тваринами, яке становило 30 діб, показало, що споживання водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію 100,0 мг/дм³ викликало збільшення концентрації загального білка у крові на 14,0 % в порівнянні з контрольним показником ($p < 0,05$). У щурів усіх інших експериментальних груп (3-ї, 4-ї і 5-ї) достовірних змін даного показника не спостерігали. Коливання абсолютних значень було в межах статистичної похибки. Порушення процесів синтезу білка у тварин 3-ї та 4-ї

піддослідних груп підтверджувало негативний вплив на печінку іонів натрію і калію. Причому, більш негативно на білковосинтезуючу функцію печінки піддослідних щурів впливало надмірне поступлення в організм іонів калію. Поєднання обох іонів в питній воді в зазначених концентраціях призводило до зменшення негативного впливу іонів калію на печінку піддослідних тварин. Зменшення концентрацій обох іонів до $25,0 \text{ мг/дм}^3$ (натрій) і $2,5 \text{ мг/дм}^3$ (калій) у питній воді також не викликало змін вмісту загального білка в сироватці крові тварин.

Оскільки печінка є основним місцем синтезу багатьох сироваткових білків, то, природньо, що при її токсичному ураженні, функціональна здатність органу знижується. Саме гіпопротеїнемію при токсичних ураженнях печінки більшість авторів розглядає, як наслідок пригнічення білковоутворюючої функції [44, 50, 54]. Інші дослідники пояснюють гіпопротеїнемію не лише пригніченням білковоутворюючої функції печінки, але й підвищенням проникності судинної стінки і трансудацією альбумінів з кров'яного русла [47]. Слід зазначити, що при інтоксикаціях порушення транскapілярного обміну веде до втрати білків з капілярного русла, а токсико-дистрофічні зміни, які швидко розвиваються під впливом токсинів будь-якої етіології, можуть призводити до різкого виснаження білоксинтезуючих систем. Результатом цього, як було встановлено, є гіпоальбумінемія, яка могла бути спричиненою посиленням внутрі- та позаклітинного катаболізму білків внаслідок звільнення катепсинів і протеолітичних ферментів. Зміна вмісту загального білка в сироватці крові може відбуватися не тільки при зниженні активності процесів синтезу, але й посиленому їх розпаді і втраті організмом. Встановлені нами порушення білкового обміну в печінці при вживанні водно-сольових розчинів з іонами натрію і калію у субтоксичних концентраціях найімовірніше було пов'язане з патологічними змінами структур печінкових клітин, які відповідають за анаболізм і катаболізм білків. Оскільки інтенсивність багатьох обмінних процесів в клітині великою мірою залежить від концентрацій іонів натрію і

калію, то, очевидно, при їх накопиченні відбувається порушення генетичної регуляції синтезу білків внаслідок ушкодження структурних генів, рибосом цитоплазми і гранулярної ендоплазматичної сітки гепатоцитів, дефіциту РНК, що спричинює зміну кількості синтезованих білків. Порушення ультраструктурної організації гепатоцитів, які проявлялися патологічними змінами гранулярної ендоплазматичної сітки, підтверджують коректність даного твердження.

Наступним показником, вивчення динаміки якого дозволяло оцінити повноцінність антитоксичної функції печінки, була сечовина, що є кінцевим продуктом обміну білків. Синтез сечовини проходить в печінці в циклі Кребса-Гензелейта за участі ряду ферментативних систем. Ключові реакції циклу сечовини відбуваються в мітохондріях печінки. Більша частина цього метаболіту, що утворилася в печінці за добу (біля 75 %) виділяється з сечею, а 35 % реабсорбується в нирках. Підвищення рівня сечовини в крові спостерігається при патологічних станах, які супроводжуються порушенням гемодинаміки [191, 194]. Визначення концентрації сечовини є важливим діагностичним тестом, який характеризує не тільки стан білкового обміну, але й здатність печінки метаболізувати шкідливі проміжні продукти обміну речовин, а в умовах нашого експерименту дозволяє дати комплексну оцінку функціонального стану печінки.

Споживання водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і натрію викликало зростання вмісту сечовини в сироватці крові, як на 15-ту добу спостереження, так і на 30-ту. Найбільше зростання показника відмічалось при вживанні водно-сольового розчину з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм³. Так, на 15-ту добу експерименту концентрація сечовини в крові щурів збільшувалася на 43 % ($p < 0,05$), а на 30-ту добу – на 119 % ($p < 0,001$).

Дещо менше вплинуло на організм піддослідних тварин споживання водно-сольового розчину з іонами калію в концентрації 10,0 мг/дм³. На 15-ту добу спостереження за тваринами цієї групи вміст сечовини зріс лише на

30 % ($p < 0,05$). На 30-ту добу експерименту достовірно збільшення вмісту сечовини в крові спостерігали також у тварин 3-ї і 4-ї груп. Відмінність від показника контролю становила відповідно 80 % ($p < 0,001$) і 90 % ($p < 0,001$).

Підвищення вмісту даного метаболіту в крові можна пояснити порушеннями гемодинаміки і зниженням активності клубочкової фільтрації в нирках внаслідок накопичення в організмі іонів натрію і калію. Особливо помітними зміни даного показника були при вживанні водно-сольового розчину з високим умістом іонів натрію та при його комбінації з максимальною в даних спостереженнях концентрацією калію. Отримані дані показали, що печінка має великі функціональні резерви і здатність до дезамінування та синтезу сечовини. Суттєве порушення цих процесів характерне для важких уражень цього органа (гострому некрозі, печінковій комі, цирозі, отруєннях тощо). Відомо, що збільшення вмісту сечовини в сироватці крові є ранньою ознакою порушення функції нирок, ураження нефрона, наявності гепатиту і інших захворювань [190, 194]. Оскільки синтез сечовини у клітинах печінки є основним шляхом знешкодження аміаку, що утворюється в процесі дезамінування амінокислот, збільшення її кількості в сироватці піддослідних тварин може бути результатом катаболічної дії та підвищеного розпаду білків, викликаного гіперкаліємією та гіпернатріємією.

Дослідження вмісту креатиніну за своєю діагностичною цінністю не поступається сечовині. В організмі є два джерела креатиніну. Екзогенного походження креатинін поступає із харчовими продуктами, такими як м'ясо, печінка тощо, а ендогенний синтезується з аргініну, гліцину, метіоніну і цей процес більшою мірою залежить від потреб організму і мало від характеру їжі [191, 194]. Початковий етап синтезу проходить в нирках і закінчується в печінці, звідки він поступає в кров і розноситься до тканин, особливу потребу у цьому метаболіті відчувають м'язи і мозок.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що вміст креатиніну в сироватці крові піддослідних тварин збільшувався вже на 15-ту добу спостереження зі збереженням цієї тенденції до 30-ої доби вживання

водно-сольових розчинів. Найсуттєвішими були зміни в крові щурів, які споживали водно-сольовий розчин, який містив іони натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ та калію – 10,0 мг/дм³ (4-та група). Зокрема, на 15-у добу експерименту збільшення даного показника становило 46 % ($p < 0,01$), а на 30-ту добу – 49 % ($p < 0,01$). У тварин 2-х групи, які споживали водно-сольовий розчин з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм³, даний показник зріс на першому етапі спостереження на 42 % ($p < 0,01$), на другому – на 45 % ($p < 0,01$). Приріст даного показника у тварин, які пили водно-сольовий розчин з іонами калію в концентрації 10,0 мг/дм³ (3-я група), становив відповідно 43 % ($p < 0,01$) та 42 % ($p < 0,01$). Встановлене збільшення вмісту креатиніну за змодельованих умов можна пояснити накопиченням сечовини в крові, адже саме у тварин цих груп даний метаболіт достовірно збільшувався. Це підтверджується відсутністю достовірних змін як вмісту креатиніну, так і сечовини у тварин 5-ї і 6-ї груп.

Наступним завданням наших досліджень було вивчення впливу на вуглеводний обмін іонів натрію і калію у субтоксичних концентраціях та їх комбінації при надходженні в організмі тварин з питною водою. Слід врахувати, що печінка, відіграючи головну роль в багаточисельних реакціях проміжного обміну вуглеводів, є головним депо глюкози і регулює надходження її в кров. Порушення цієї функції веде до зниження здатності організму до асиміляції вуглеводів. Відомо, що вміст глікогену, який в печінці складає 5-7 % від її маси, контролюється іонами калію та натрію. Перший з них сприяє синтезу глікогену, а інший – глікогенолізу. У печінці є обидва елементи, але в неоднаковій кількості. Калію в тканині печінки в 10 разів більше, а натрію в 2 рази менше, ніж у плазмі крові [82, 87, 89]. І натрій і калій приймають найактивнішу участь в обміні глюкози, яка входить до складу крові, лімфи, церебральної рідини, впливаючи на енергозабезпечення через утворення аденозинтрифосфорної кислоти [84, 194].

Проведені нами дослідження показали, що надходження іонів натрію і калію з питною водою у субтоксичних концентраціях впливає на обмін

вуглеводів в організмі білих щурів. Про це свідчило збільшення концентрації глюкози в крові піддослідних тварин 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп. 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 концентрацією іонів натрію та калію. Виявлені зміни, на нашу думку, були наслідком дифузного ураження печінки, а саме ушкодження мітохондрій гепатоцитів, що порушувало утилізацію глюкози з крові і депонування її вигляді глікогену та призвело до розвитку гепатогенної гіперглікемії. Це підтверджується результатами мікроскопічного та ультрамікроскопічного досліджень, проведення яких засвідчило зменшення вмісту глікогену в гепатоцитах.

Визначення вмісту піровиноградної кислоти показало, що незважаючи на концентрацію іонів натрію і калію у водно-сольових розчинах, достовірних змін даного показника не відбулося в жодній із піддослідних груп тварин. Незначні коливання даного показника були в межах статистичної похибки. Оскільки піровиноградна 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.

Наступне завдання нашої роботи полягало в оцінці впливу водно-сольового розчину з різними концентраціями та комбінаціями іонів натрію і калію на стан мембранних структур та вираженість синдрому ендогенної інтоксикації. Адже дослідженнями останніх років встановлено, що різні патологічні стани, в тому числі й викликані дією ксенобіотиків, супроводжуються синдромом ендогенної інтоксикації [107–109, 113, 114]. Саме цей синдром є результатом отруєння організму як кінцевими

продуктами метаболізму, так і проміжними сполуками, які нагромаджуються в надмірній кількості через ушкодження систем детоксикації [166, 172, 173]. Ступінь вираженості ендотоксемії є важливим та об'єктивним критерієм оцінки стану організму за умов накопичення кінцевих продуктів метаболізму білків, ліпідів та інших речовин, що має місце при посиленні катаболічних процесів. Синдром ендогенної інтоксикації не лише супроводжує гостру і хронічну патологію, але й сам по собі є важливим фактором їх патогенезу через утворення великої кількості біологічно активних речовин, продуктів деструкції тканин, активного протеолізу, гідроперекисів ліпідів і білків, що суттєво визначає перебіг та наслідки основного захворювання [120, 122].

Тривале надходження в організм субтоксичних концентрацій іонів натрію та калію не виключає можливості розвитку таких змін в організм споживачів води. Для перевірки такого припущення було проведено оцінку динаміку показників ЕІ в крові щурів, зокрема вміст молекул середньої маси та еритроцитарний індекс інтоксикації. Визначали дві фракції МСМ: ті, що містять ароматичні амінокислоти і виявляються при $\lambda=280$ нм, і ті, що не містять ароматичних амінокислот, є вільними від низькомолекулярних метаболітів і виявляються при $\lambda=254$ нм.

При проведенні вимірювань на довжині хвилі 254 нм максимальний приріст концентрації МСМ визначався на 30-ту добу спостереження. Так у тварин, що вживали водно-сольовий розчин з іонами калію в концентрації $10,0$ мг/дм³, даний показник збільшувався на 22 % ($p<0,001$) порівняно з контролем. У щурів, що вживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0$ мг/дм³ різниця з контролем становила лише 15 % ($p<0,05$). Поєднання іонів натрію і калію у водно-сольовому розчині, який пили тварини, дещо послабило їх негативний вплив на організм піддослідних тварин. Достовірної різниці з контролем за даним показником у тварин 4-ї, 5-ї та 6-ї груп не було.

Подібна закономірність спостерігалася і при визначенні вмісту МСМ на довжині хвилі $\lambda = 280$ нм. Так, найвищий вміст даного метаболіту

відмічався у тварин, які споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$. Показник збільшився на 48 % ($p < 0,001$). У 2-й піддослідній групі, тварини якої споживали водно-сольовий розчин з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$, показник зріс на 14 % ($p < 0,01$) порівняно з контролем. При комбінації іонів натрію та калію в концентраціях відповідно $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ збільшення вмісту МСМ у крові становило 37 % ($p < 0,05$). Аналогічна комбінація іонів у половинній концентрації сприяла збільшенню показника лише на 15 % ($p < 0,05$).

Зростання даного показника є суттєвим доказом безпосереднього токсичного впливу на клітини водно-сольових розчинів, які містять іони натрію і калію в субтоксичних концентраціях, що проявляється недостатністю систем детоксикації, внаслідок чого може порушуватися знешкодження екзогенних токсинів і відбувається нагромадження проміжних продуктів метаболізму.

Плазматична мембрана завжди є мішенню при будь-яких патологічних впливах на клітину. Найдоступнішою при дослідженні стану клітинних мембран є еритроцитарна. Тест проникності еритроцитарних мембран є одним із критеріїв впливу ЕІ на плазматичну мембрану, оскільки в середині еритроцита відсутні органели [134, 135, 170, 171]. Порушення цілісності еритроцитарної мембрани, зміни властивостей ліпідного бішару та конформації білків під впливом токсичних речовин змінює функціональну здатність еритроцитів зв'язувати різні сполуки, що лежить в основі визначення еритроцитарного індексу інтоксикації [139, 140].

Аналізуючи значення даного показника встановили, що вже на 15-ту добу величина ЕІ крові тварин, які пили водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію та калію в концентрації відповідно $100,0 \text{ мг/дм}^3$ та $10,0 \text{ мг/дм}^3$ (4 група), у порівнянні з контролем зросла найсуттєвіше, що становило 119 % ($p < 0,001$). На 30 добу спостереження відмінність зросла до 150 % ($p < 0,01$). Менш інтенсивний приріст даного показника спостерігали у тварин 2-ї та 4-ї груп. Отримані результати показали, що поєднання

субтоксичних концентрацій обох іонів негативно вплинуло на стан мембран, очевидно через сумачію патогенних ефектів обох іонів. У даних умовах можна говорити про розвиток синдрому ендогенної інтоксикації, на що вказувало статистично достовірне зростання концентрації МСМ та ЕП у тварин 2-ї – 4-ї груп, що можна пов'язати з порушенням детоксикаційної функції печінки. Враховуючи, що еритроцитарні мембрани розглядаються як прототип плазматичних мембран всіх клітин організму, підвищення їх проникності, про що свідчило збільшення ЕП, відображає виражену мембранотропну дію іонів натрію і калію. На нашу думку, осмотичні ефекти даних іонів особливо в їх поєднанні були сприяючим фактором розвитку недостатності антитоксичної функції гепатоцитів. Результати морфологічних досліджень підтверджують цю думку, адже у тварин 4-ї групи в препаратах печінки забарвлених гематоксилін-еозином спостерігали повнокрів'я судин, стромальний набряк та ознаки дистрофії гепатоцитів.

У наукових публікаціях є багато даних, які вказують на те, що різні за природою шкідливі чинники розрізняються лише за специфічною біологічною дією, тоді як їх неспецифічний вплив є ідентичним. З огляду на це, є всі підстави розглядати активацію вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів як неспецифічний компонент паталогічних змін в організмі при споживанні водно-сольових розчинів із субтоксичними концентраціями іонів натрію і калію. Адже відомо, що дія хімічних речовин супроводжується підсиленням окиснювального метаболізму, збільшенням продукції активних форм кисню, активацією процесів ліпопероксидації [143, 145, 153]. З огляду на це, були усі підстави очікувати активації цих процесів під впливом досліджуваних чинників в якості ксенобіотиків. Серед універсальних механізмів реалізації негативних ефектів останніх на рівні печінки слід виділити перекисне окиснення ліпідів. Вільні радикали завдяки наявності неспареного електрона на зовнішній енергетичній орбіті є надзвичайно активними. Тому, активація ВРО в ПОЛ може бути неспецифічною патогенетичною ланкою формування паталогічних змін в організмі за

змодельованих умов, а зрив антиоксидантного захисту внаслідок такого впливу сприяє посиленню руйнації мембран та порушенню структурних і функціональних їх властивостей.

ВРО на всіх етапах свого перебігу утворює численні продукти, які є результатом взаємодії вільних радикалів між собою та біологічними макромолекулами. Одними із найпоширеніших біомаркерів є ТБК-АП ПОЛ, ДК і ТК, за рівнем яких можна оцінювати інтенсивність ВРО в досліджуваних тканинах та ступінь їх ушкодження. Слід врахувати, що на перших етапах ПОЛ утворюються ДК поліненасичених вищих жирних кислот, а потім – ТК і ТБК-АП. Останній, на відміну від вільних радикалів, є стабільним метаболітом нерадикальної деструкції гідроперекисів поліненасичених жирних кислот, що робить його одним із основних біомаркерів ПОЛ [166, 170, 172, 177].

Враховуючи сказане, наступне завдання дослідження полягало у дослідженні вмісту у крові піддослідних тварин вище згаданих метаболітів та визначенні активності антиоксидантного захисту. Отримані результати показали, що концентрація ДК, ТК та ТБК-АП збільшувалася у крові тварин майже усіх експериментальних груп, за виключенням тих, що споживали водно-сольовий розчин із комбінацією іонів натрію та калію в найменших концентраціях. Так при вживанні водно-сольового розчину лише з іонами натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ вміст ДК зростав в обидва терміни спостереження, що на 15 добу становило 21 % ($p < 0,05$), а на 30-ту – 34 % ($p < 0,05$). Дещо інтенсивніше відбувалося утворення ДК при надходженні з питною водою іонів калію в концентрації 10,0 мг/дм³, про що свідчило збільшення показника на 97 % ($p < 0,05$) на 15-ту добу і на 114 % ($p < 0,05$) – на 30-ту добу спостереження. Найбільш вираженим збільшення цього показника було у тварин, які споживали водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію в концентрації відповідно 100,0 мг/дм³ та 10,0 мг/дм³. Так, у тварин цієї групи на 15 добу експерименту вміст ДК зріс на 142 % ($p < 0,01$), а на 30-ту добу – на 196 % ($p < 0,01$). Варто відмітити, що споживання

комбінації цих іонів у водно-сольовому розчині в половинній від попередньої концентрації також супроводжувалася нагромадженням ДК, проте показник на 15 добу переважав контрольне значення на 140 % ($p < 0,01$), а на 30 добу – на 110 % ($p < 0,05$). Динаміка показників 4-ї та 5-ї груп свідчила про потенціювання негативних ефектів обох іонів.

Подібно до цього змінювалася у плазмі крові тварин і концентрація ТК. На 15 добу споживання водно-сольового розчину з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ вміст ТК збільшився на 474 % ($p < 0,001$). Дещо більшим був приріст при вживанні водно-сольового розчину з комбінацією іонів натрію і калію в концентраціях відповідно $100,0$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$, зокрема на 496 % ($p < 0,001$). При вживанні розчину з половинною від попередньої концентрацією цих катіонів вміст ТК зріс лише 283 % ($p < 0,001$). На 30 добу від початку досліджу абсолютні значення ТК у щурів 3-ї і 4-ї груп практично залишилися без змін, переважання над контролем становило відповідно 480 % ($p < 0,001$) і 498 % ($p < 0,001$), а в щурів 2-ї і 5-ї груп суттєво зросли, що дорівнювало 265 % ($p < 0,001$) та 421 % ($p < 0,001$). Достовірних змін показника при споживанні води з найменшою концентрацією обох катіонів не було.

Інтенсивність змін вмісту ТБК-АП також залежала від концентрації іонів у водно-сольовому розчині. Найбільший приріст даного показника на 15 добу експерименту був у тварин 3-ї груп, які пили водно-сольовий розчин з іонами калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$ (на 158 %, $p < 0,001$), дещо менший і недостовірний – при концентрації іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$. На 30 добу експерименту, незважаючи на тенденцію до зменшення даної величини у тварин 2-ї та 3-ї груп, вміст ТБК-АП достовірно переважав контрольне значення відповідно на 37 % ($p < 0,001$) і 137 % ($p < 0,05$). У щурів 4-ї і 5-ї груп на даному етапі експерименту показник зріс відповідно на 37 % ($p < 0,001$) і 24 % ($p < 0,001$). І лише комбінація найменших концентрацій іонів натрію і калію не мала патогенного впливу.

Комплексна оцінка наведених результатів показала, що субтоксичні концентрації у питній воді життєво необхідних іонів натрію та калію

активують мембраноруйнівні процеси, підвищуючи інтенсивність ліпопероксидації. Відомо, що продукти ПОЛ є мембранотоксичними, вони здатні деформувати мембрани клітин, порушувати їхню осмотичну резистентність і електричний потенціал, окиснювати тіолові сполуки і SH-групи білків мембран, розривати нуклеїнові кислоти, денатурувати білки і руйнувати амінокислоти. Проте, пошкоджуюча дія вільних радикалів стримується системою антиоксидантів, її ферментною та неферментною ланками, а збереження рівноваги між процесами ПОЛ та системи протидії (АОС) є запорукою збереження цілісності органа [180, 182, 183].

Оцінку впливу субтоксичних концентрацій іонів натрію та калію на АОС організму піддослідних тварин проводили шляхом аналізу активності каталази, пероксидази та вмісту церулоплазмину в сироватці. Встановили, що на 30-ту добу лише споживання тваринами водно-сольового розчину з іонами натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ викликає достовірне зростання активності каталази у крові на 38,1 % ($p < 0,01$), з іонами калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$ – на 35,0 % ($p < 0,05$), з іонами натрію і калію в концентрації відповідно $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ – на 24 % ($p < 0,05$).

Пероксидази – це група ферментів, які каталізують окиснення різних органічних сполук, що мають у своїй молекулі водень перекису водню з утворенням води [186]. Відомо, що є пероксидази, які досить чутливі до природи субстрату, так звані специфічні, і є не дуже чутливі. У наших експериментах вживання водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$, а також їх комбінація, призводило до зростання пероксидазної активності крові. Найбільш суттєвий приріст показника реєструвався через 30 днів від початку спостереження. Достовірно даний показник зріс лише у тварин 2-ї групи, що становило 16,5 % ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують наявні дані про те, що найбільша активність даної групи ферментів пов'язана зі станом еритроцитів, які найімовірніше у тварин 2-ї експериментальної групи, які пили воду з іонами

натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$, піддавалися негативному впливу даного катіона.

Досить інформативним виявилось визначення вмісту сироваткового ЦП, синтез якого відбувається переважно у клітинах печінки. Уміст даного антиоксиданта, який залежить від активності протеолітичних ферментів, під впливом яких він розпадається, може знижуватися і при недостатньому його синтезі чи підвищеній втраті білка при пошкодженні печінки [200]. Виразне зменшення ЦП, який є основним антиоксидантом і приймає безпосередню участь у нейтралізації вільних радикалів, перекисних сполук, ароматичних амінів та гістаміну при деяких захворюваннях, характеризує не тільки зрив компенсаторних властивостей організму, але й може бути свідченням порушення білковосинтезуючої функції печінки [189, 194].

Визначення вмісту ЦП в сироватці крові піддослідних тварин показало суттєве його зниження вже на 15-у добу від початку спостереження зі збереженням такої закономірності до 30-ї доби. Так при споживанні водно-сольового розчину з концентрацією іонів натрію $100,0 \text{ мг/дм}^3$ даний показник на 15-у добу експерименту зменшився в 1,8 раза ($p < 0,01$), з концентрацією іонів калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$ – в 1,7 раза ($p < 0,001$). Дещо меншими були зміни у тварин 4-ї та 5-ї груп і становили відповідно 1,6 раза ($p < 0,001$) та 1,5 раза ($p < 0,01$). Подібна тенденція з більш вираженим зменшенням величини показника у тварин 2-ї та 3-ї груп збереглася і на 30 добу спостереження. Лише показники 6-ї групи практично не відрізнялися від контролю. Виразне зменшення в наших дослідках вмісту ЦП, враховуючи потужні антиоксидантні його властивості, характеризує не тільки зрив компенсаторних властивостей організму, але й може бути додатковим підтвердженням порушення білковосинтезуючої функції печінки.

Зважаючи на різноспрямований вплив водно-сольових розчинів, які містили субтоксичні концентрації іонів натрію та калію, важливим було проведення дослідження будови печінки на мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях для встановлення характеру ушкоджень

гепатоцитів, про які свідчили результати біохімічних досліджень

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 яких була найбільша у щурів 4-ї групи, тварини якої пили водно-сольовий розчин з комбінацією іонів натрію і калію у вище зазначених концентраціях. Це підтверджувалося найсуттєвішим з поміж усіх груп зростанням величини стромально-паренхіматозних відношень в печінці, відносного об'єму вогнищевих уражень гепатоцитів, зменшенням відносного об'єму двоядерних гепатоцитів і підтверджувало найбільший патогенний токсичний вплив на печінку такої питної води.

Характерними змінами структури на мікроскопічному рівні були повнокрів'я судин, стромальний набряк, дистрофія гепатоцитів. Ультраструктурне дослідження печінки тварин 2-ї – 5-ї груп виявило вогнищеве просвітлення цитоплазми, наявність осередків вакуолеподібних розширень в цистернах гранулярної і гладкої ендоплазматичної сіток, зменшення вмісту гранул глікогену в цитоплазмі гепатоцитів, збільшення щільності лізосом. У тварин 3-ї та 4-ї груп плазмолемі клітин були місцями потовщенні і нечіткі, була підвищеною осміофілія каріо- і цитоплазми, зустрічалися гіпертрофовані мітохондрії.

Отримані результати при їх всесторонньому та комплексному аналізі показали, що серед ланок патогенезу ушкодження печінки при дії водно-сольових розчинів із умістом іонів натрію і калію в субтоксичних концентраціях, а особливо їх комбінація, важливу роль відіграють активація мембраноруйнівних процесів ПОЛ, недостатній антиоксидантний захист внаслідок дефіциту церулоплазміну, 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, порушення глікогенсинтезуючої функції, що підтверджується гіперглікемією

та зменшенням умісту глікогену в гранулах паренхіматозних клітин, 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 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 піровиноградної 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 мг/дм³ і 10,0 мг/дм³.

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 мг/дм³ 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 мг/дм³ та комбінація іонів натрію і калію в концентрації відповідно 100,0 і 10,0 мг/дм³ 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 мг/дм³ 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 мг/дм³ 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/дм³ і калію 10,0 мг/дм³, активність каталази за таких умов збільшується на 24 % ($p < 0,05$), вміст церулоплазміну зменшується на 25 % ($p < 0,01$).

6. 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/дм³ викликає зростання відносного об'єму вогнищевих уражень гепатоцитів, пошкодження органел білоксинтетичного і

вуглеводного обміну. При надходженні з водно-сольовим розчином іонів калію в концентрації $10,0 \text{ мг/дм}^3$ 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, $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$, що проявляється пошкодженням клітинних структур.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Batmanghelidj F. Water: For Health, For Healing, For Life: You're Not Sick, You're Thirsty! / F. Batmanghelidj // New York : Grand Central Pub, 2003. – 284 p.
2. Гоженко А. І. Физиологические основы оптимального водопотребления / А. І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2008. – № 4 (14). – С. 14–21.
3. Фера О. В. Еколого-гігієнічна оцінка якості воді в Закарпатті / О. В. Фера // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 234–235.
4. Штабський Б. М. Профілактична токсикологія і прикладна фізіологія: спільність проблем і шляхи вирішення / Б. М. Штабський, М. Р. Гжегоцький. – Львів : Наутілус, 2003. – 342 с.
5. Шестоपालов В. М. Класифікація мінеральних вод / В. М. Шестоपालов, Г. Н. Негода, Н. Б. Овчинникова. – К. : Макком, 2003. – 122 с.
6. Блінов П. В. Проблеми та перспективи використання питних підземних вод в Україні / П. В. Блінов. // Вода і водоочисні технології. – 2004. – № 3. – С. 19–22.
7. Прокопов В. А. Современное состояние питьевого водоснабжения и качества питьевой воды Украины / В. А. Прокопов, О. В. Зорина, В. А. Соболев // Вода и водоочистные технологии. – 2008. – № 3 (27). – С. 14–17.
8. Verbalis J. G. Disorders of body water homeostasis / J. G. Verbalis. // Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2003. – Vol. 17, № 4. – P. 471–503.
9. Мудрый И. В. О влиянии минерального состава питьевой воды на здоровье человека (обзор) / И. В. Мудрый // Гигиена и санитария. – 1999. – № 1. – С. 5–18.

10. Науково-методичні аспекти токсиколого-клінічних досліджень впливу мінерального складу питної води на стан здоров'я населення України (огляд літератури) / М. Г. Проданчук, І. В. Мудрий, В. І. Великий [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2006. – № 3. – С. 4–7.
11. Дичка Л. В. Вплив мінеральної води різних типів при використанні як питної на стан здоров'я населення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 „Гігієна та професійна патологія” / Л. В. Дичка. – К., 2008. – 23 с.
12. Hawkins W. R. Eat Right – Electrolyte: A Nutritional Guide to Minerals in Our Daily Diet / W. R. Hawkins. – New York : Prometheus Books, 2005. – 310 p.
13. Набока М. В. Гигиенические обоснования рекомендаций по созданию искусственным путем физиологически полноценной по минеральному составу питьевой воды для замкнутых систем водообеспечения : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 „Гігієна та професійна патологія” / М. В. Набока. – К., 1982. – 24 с.
14. Наточин Ю. В. Введение в нефрологию / Ю. В. Наточин, Н. А. Мухин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 152 с.
15. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance / V. Agrawal, M. Agarwal, S. R. Joshi, A. K. Ghosh // Journal of Association of Physicians of India. – 2008. – Vol. 56. – P. 956–964.
16. Рахманин Ю. А. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках / Ю. А. Рахманин // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 48–50
17. Wright J. Environmental Chemistry / J. Wright. – London : Routledge, 2003. – 432 p.
18. Фетисова Г. К. Роль минерального состава питьевой воды в формировании неинфекционной патологии населения / Г. К. Фетисова // Гигиена и санитария. – 2004. – № 1. – С. 20–22.
19. Влияние минеральных лечебно-столовых вод карпатского региона на функциональное состояние печени и почек в эксперименте / К. Д. Бабов,

- Е. Н. Никипелова, Н. А. Алексеенко [и др.] // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 148–152.
20. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии / А. В. Скальный. – М. : ОНИКС XXI век – Мир, 2004. – 215 с.
21. Гудима А. А. Патогенетичне обґрунтування шляхів підвищення адаптаційних можливостей організму до токсичного ураження печінки в експерименті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.04. „Патологічна фізіологія” / А. А. Гудима. – Одеса, 2001. – 33 с.
22. Корда М. М. Роль оксиду азоту в патогенезі ураження печінки ксенобіотиками / М. М. Корда, Т. Я. Ярошенко // Медична хімія. – 2005. – № 3 (7). – С. 74–80.
23. Баканов М. И. Функции печени (биохимические аспекты) / М. И. Баканов // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2007. – № 41. – С. 3–14.
24. Денисюк Я. С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Я. С. Денисюк, М. А. Бичков // Гепатологія. – 2009. – № 4 (6). – С. 3–8.
25. Дроговоз С. М. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы / С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекина, А. Ушакова // Провизор. – 2008. – № 8. – С. 19-22.
26. Герок Вольфганг. Заболевания печени и желчевыделительной системы / Вольфганг Герок, Хуберт Блюм; [пер. с нем.]; под ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шептулина. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.
27. Трухан Д. И., Болезни печени / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, А. Д. Сафонов. – СПб : Фолиант, 2010. – 264 с.
28. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease / D. Thabuta, S. Naveaud, F. Charlottec, J. Massarda // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44, № 6. – P. 1175 –1185.

29. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова, В. П. Григорьева, Т. В. Волошейникова // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 2 (5). – С. 53–59.
30. Rose S. Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology / S. Rose. – Madison : Fence Greek Publishing, LLC, 1998. – 475 p.
31. Progress in understanding the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / A. Sahai, P. Malladi, H. Melin–Aldana [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 204 – 206.
32. Пентюк А. А. Поражение печени ксенобиотиками / А. А. Пентюк, Л. В. Мороз, О. В. Паламарчук // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 2. – С. 8–16.
33. Задорожная В. И. Энтеровирусы в возникновении гепатитов / В. И. Задорожная, В. И. Бондаренко // Лабораторная диагностика. – 2001. – № 2. – С. 14–16.
34. Лужников Е. А. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников – М. : МИА, 2008. – 576 с.
35. Зайцева Н. В. Диагностика и корреляция региональных экологически обусловленных состояний у человека / Н. В. Зайцева // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 31–34.
36. Biochemical markers of liver fibrosis in patient with hepatitis C virus infection: a prospective study / Francoise Imbert-Bismut, Vlad Ratziu, Laurence Pieroni [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 357, № 9262. – P. 1069–1075.
37. Громашевська Л. Л. Особливості біохімічних досліджень при вірусних гепатитах В і С: минуле, теперішнє, майбутнє / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 3–10.
38. Савченко Р. П. Клинико-лабораторная оценка компенсаторных возможностей при циррозах печени с использованием высокоинформативных тестов / Р. П. Савченко, И. К. Сторожук // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 11. – С. 5.

39. Громашевська Л. Л. Про норми біохімічних показників: поняття, залежність від методів дослідження та інших факторів / Л. Л. Громашевська // *Лабораторна діагностика*. – 2001. – № 2. – С. 61–62.
40. Скворцов В. В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В. В. Скворцов // *Гепатология*. – 2003. – № 3. – С. 7–13. f
41. Lok A. S. F. Diagnosis of hepatitis C / A. S. F. Lok, N. T. Gunaratnam // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26, № 3 (Suppl. 1). – P. 48–56.
42. Природные антиоксиданты – как гепатопротекторы / Н. Д. Бунятан, О. А. Герасимова, Т. С. Сахарова, Л. В. Яковлева // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1999. – Т. 62, № 2. – С. 64–67.
43. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия / В. Дж. Маршалл; [пер. с англ.] – СПб. : Бином, 1999. – 368 с.
44. Горячков А. М. Справочное пособие по клинической биохимии / А. М. Горячков. – Одесса : ОКФА, 1994. – 415 с.
45. Взаимосвязь некоторых липидов и ферментативной активности сыворотки на разных стадиях жировой дистрофии печени / М. В. Ахвледнани, Г. Ш. Сванидзе, М. В. Миртиашвили [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2001. – № 10. – С. 31.
46. Ивашкин В. Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени / В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 1998. – № 5. – С. 13–17.
47. Kuntz Erwin. Hepatology : textbook and atlas / Erwin Kuntz, Hans-Dieter Kuntz. – 3-rd edition. – Germany : Springer, 2008. – XX, 937 p. 530 illus.
48. Савченко Р. П. Клинико-лабораторная оценка компенсаторных возможностей при циррозах печени с использованием высокоинформативных тестов / Р. П. Савченко, И. К. Сторожук // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2001. – № 11. – С. 5.
49. Prognosis of the chronic liver diseases in the “health” population / V. Olivcrlje, S. Erlek, A. Oli [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2001. – Vol. 34, №. 1. – P. 233.

50. Лифшиц В. М. Биохимические анализы в клинике. / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – М. : Триада-Х, 2002. – 202 с.
51. Kaysen G. A. Albumin synthesis, catabolism and distribution in dialysis patients / G. A. Kaysen, J. Yeun, T. Depner // *Miner. Electrolyte Metab.* – 1997. – Vol. 23, № 3–6. – P. 218–224.
52. Яковенко Э. П. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 291–611.
53. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев, Н. А. Агафонова [и др.] // *Фарматека.* – 2003. – № 10. – С. 47–52.
54. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб : Диалект, 2005. – 864 с.
55. Persico M. Indirect markers of non-alcoholic fatty liver disease: Another piece of the puzzle? / M. Persico, M. Masarone // *Digestive and Liver Disease.* – 2010. – Vol. 42, № 12. – P. 846–847.
56. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікаських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. І. Трахтенберг // *Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації* / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
57. Доклінічні дослідження специфічної активності та нешкідливості мінеральних вод / К. Д. Бабов, Л. О. Громов, О. М. Нікіпелова [та ін.] // *Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації* ; за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 472–496.
58. Вивчення кумулятивних властивостей лікарських засобів при доклінічних дослідженнях / І. М. Трахтенберг, Н. В. Кошкарьова, Н. О. Шушуріна // *Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації* / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 98–101.

59. Загидуллин Ф. Р. Токсикологическое влияние комплекса неорганических соединений на организм животных : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. ветеринарных наук : спец. 16.00.04 „Ветеринарная фармакология с токсикологией” / Ф. Р. Загидуллин. – Казань, 2007. – 20 с.
60. Шейман Б. С. Взгляд на проблему токсикоза и интоксикации / Б. С. Шейман, А. И. Трещинский // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 1. – С. 3–10.
61. Гонський Я. І. Вікові особливості ендогенної інтоксикації у тварин з кадмієвим токсикозом / Я. І. Гонський, І. Є. Соловодзінська // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Біологія. – 2000. – Т. 4, № 11. – С. 76–79.
62. Влияние перфторана на течение экспериментального гепатита / А. Ю. Ковеленов, Ю. В. Лобзин, Н. Н. Плужников, Д. Г. Дьяков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 41–44.
63. Булатов В. П. Влияние длительного употребления питьевой воды неблагоприятного минерального состава / В. П. Булатов, А. Б. Иванов, Н. В. Рылова // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 71–74.
64. Зв'язок між захворюваністю населення та мікроелементним складом мінеральних вод Закарпаття / Л. П. Гецянин-Дичка, І. С. Лемко, Л. П. Киртич [та ін.] // Довкілля і здоров'я. – 2003. – № 3. – С. 21–25.
65. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. - Washington : National Academies Press, 2007. – 640 p.
66. Печенникова Е. В. О биологическом значении микроэлементов (обзор) / Е. В. Печенникова // Гигиена и санитария. – 1997. – № 4. – С. 41–44.
67. Frausto da Silva J. J. R. The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life / J. J. R. Frausto da Silva, R. J. P. Williams. – [2-nd edit.]. – New York : Oxford University press Inc., 2001. – 576 p.
68. Румянцев Е. В. Химические основы жизни / Е. В. Румянцев, Е. В. Антипа, Ю. В. Чистяков. – М. : Химия, Колос, 2007. – 560 с.

69. Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry / edit. by Heinz-Bernhard Kraatz, Nils Metzler-Nolte. – Weinheim : John Wiley and Sons, 2006. – 469 p.
70. Горбачева В. Н. Витамины, микро- и макроэлементы: справочник / В. Н. Горбачева, В. В. Горбачев. – М. : Книжный дом, 2002. – 544 с.
71. Иванова Л. Н. Физиологические механизмы регуляции водно-солевого баланса у животных и человека [Электронный ресурс] // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – Режим доступа до журн.: <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/176.html>
72. Громова О. А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О. А. Громова, А. В. Кудрин. – М. : Алев-В, 2001. – 272 с.
73. Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity / edited by I. Bertini, H. B. Gray, E. I. Stiefel, J. S. Valentine. – [3rd edit.]. – Sausalito, California : University Science Books, 2007. – 739 p.
74. Environmental geochemistry / Edited by Barbara Sherwood Lollar. – Oxford : Elsevier, 2005 – 648 p.
75. Иванов А. Б. Минеральный состав питьевой воды и содержание макро- и микроэлементов в слюне детей / А. Б. Иванов, В. П. Булатов, Н. В. Рылова // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 84, № 6. – С. 457–458.
76. Ефименко Н. В. современный взгляд на механизмы действия питьевых минеральных вод как основы курортной гастроэнтерологии / Н. В. Ефименко [Электронный ресурс] // Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы санаторно-курортного дела и медицинской реабилитации", г. Ессентуки, 6 декабря 2007 г. – Ессентуки, 2007. – Режим доступа до журн. : <http://min-vody.su>
77. Булатов В. П. Влияние длительного употребления питьевой воды неблагоприятного минерального состава / В. П. Булатов, А. Б. Иванов, Н. В. Рылова // Педиатрия. Журнал им. Г. П. Сперанского. – 2004. – № 1. – С. 71–74.

78. Kozisek F. Health risks from drinking demineralised water / F. Kozisek. – Geneva : World Health Organization, 2004. – 22 p.
79. Дичка Л. В. Можливості використання гідромінеральної бази закарпатської області у забезпеченні населення питною водою / Л. В. Дичка // Гігієна населених місць. – 2007. – №. 50. – С. 69–77.
80. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп : справочное издание / [А. Л. Бандман, Г. А. Гудзовский, Л. С. Дубейковская и др.]; Под общ. ред. В. А. Филова. – Л. : Химия, 1988. – 512 с.
81. Лук'янчук С. В. Забруднення водного середовища: вплив на імунну систему організму / С. В. Лук'янчук // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 3. – С. 31–34.
82. Чистяков Ю. В. Основы бионеорганической химии / Ю. В. Чистяков. – М. : Химия, Колосс, 2007. – 540 с.
83. Burnier M. Sodium in health and disease / M. Burnier. – New York : Informa Healthcare, 2007. – 457 p.
84. Дзяк Г. В. Властивості та біологічна роль іонів натрію в життєдіяльності організму / Г. В. Дзяк, О. Л. Дроздов, О. С. Кошелєв // Медичні перспективи. – 2002. – Т. VII, № 4. – С. 40–43.
85. Постников А. А. Водно-минеральный обмен / А. А. Постников. – М. : Триада-Фарм., 2004. – 238 с.
86. Shorecki K. Disorders of sodium and water homeostasis / K. Shorecki, D. Ausiello // Goldman L. Cecil Medicine / L. Goldman, D. Ausiello. – 23-rd ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2007. – 117 p.
87. Мальцев В. И. Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения [Электронный ресурс] / В. И. Мальцев, В. К. Казимирко. – Здоров'я України. – 2004. – № 89. – Режим доступу до газети:
<http://www.health-ua.com/articles/591.htm>.

88. Calabrese E. J. Sources of Elevated Sodium Levels in Drinking Water and Recommendations for Reductions / E. J. Calabrese, R. W. Tuthill // *Journal of Environmental Health*. – 1978. – Vol. 4, № 3. – P. 151–155.
89. Скальный А. В. Микроэлементы для Вашего здоровья / А. В. Скальный. – М. : "Издательский дом "ОНИКС 21 век", 2003. – 238 с
90. Joint Effects of Sodium and Potassium Intake on Subsequent Cardiovascular Disease / N. R. Cook, E. Obarzanek, J. A. Cutler [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 169, № 1. – P. 32–40.
91. Adrogué H. J. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension / H. J. Adrogué, N. E. Madias // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356, № 19. – P. 1966–1978.
92. Pomeranz A. Increased sodium concentrations in drinking water increase blood pressure in neonates. / A. Pomeranz, T. Dolfen, Z. Korzets [et al.] // *J. Hypertens*. – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 203–207.
93. Гигиеническое нормирование солевого состава питьевой воды / [И. С. Кандрор, А. И. Бокина, И. А. Малевская, Ю. Л. Петров]; под ред. С. Н. Черкинского. – М. : Изд-во Медицинской литературы, 1963. – 160 с.
94. Драчев С. М. Гигиеническая оценка состава (солевого) питьевых вод низкой минерализации / С. М. Драчев, А. И. Бокина, А. И. Изъюрова // *Всесоюзная научная конференция по вопросам гигиены воды и санитарной охраны водоемов : тезисы докладов*. – М. : Б. и., 1963. – С. 10–13.
95. К обоснованию минимально необходимого и максимально допустимого уровней натрия и калия в питьевой воде / Н. И. Омелянец, М. В. Набока, А. Н. Куликова [и др.] // *Гигиена населенных мест*. – К. : Здоров'я, 1984. – С. 72–77.
96. Кондратюк В. А. Экспериментальное обоснование допустимых концентраций натрия и калия в питьевой регенерированной воде / В. А. Кондратюк // *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. – 1985. – Т. 19, № 1. – С. 73–76.

97. Аксенов С. И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов / С. И. Аксенов. – М. : Научный мир, 2004. – 212 с.
98. Schrier R. W. Does „asymptomatic hyponatremia” exist? / W. R. Schrier // *Nature Reviews Nephrology*. – Vol. 6. – 2010. – P. 185
99. Harminder S. S. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients / S. S. Harminder. // *International Urology and Nephrology* – 2009. – Vol. 41. – P. 733–737.
100. Gennari F. J. Disorders of potassium homeostasis: Hypokalemia and hyperkalemia / F. J. Gennari // *Critical care clinics*. – 2002. – № 18, № 2. – P. 273–288
101. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: A contemporary review by the National Council on Potassium and Clinical practice / J. N. Cohn, P. R. Kowey, P. K. Whelton, L. M. Prisant // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 16. – P. 2429–2436.
102. Нацимента Л. Гиперкалиемия и гипокалиемия / Л. Нацимента // *Трудный диагноз : в 2-х томах / под ред. Р. Б. Тейлора*. – Т. 1. – М.: Медицина, 1992. – С. 302–322.
103. Schardt D. Potassium: Bones, stones, and strokes on the line. / D. Schardt // *Nutrition Action Healthletter*. – 2004. – Vol. 31, № 10. – P. 8–9.
104. Relationship and interaction between sodium and potassium / R. C. Jr. Morris, O. Schmidlin, L. A. Frassetto, A. Sebastian // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 262–270.
105. Guidelines for Drinking-Water Quality / 3-rd ed. – Vol. 1 Recommendations. – Geneva : WHO, 2004. – 495 p.
106. Ершов Ю. А. Механизмы токсического действия неорганических соединений. / Ю. А. Ершов, Т. В. Плетенева. – М. : Медицина, 1989. – 272 с.
107. Дорохин К. М. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К. М. Дорохин, В. В. Спас // *Казанский медицинский журнал*. – 2003. – № 1. – С. 56–60.

108. Жилина Н. М. Прогностический индекс эндогенной интоксикации / Н. М. Жилина // Вестник новых медицинских технологий. – 1998. – Т. 5, № 3 – 4. – С. 81–84.
109. Корякина Е. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Научно-практическая ревматология – 2001. – № 1. – С. 44-48. – Режим доступа к журн:
<http://medi.ru/doc/9710105.htm>.
110. Ильченко Ф. Н. Особенности патогенеза и профилактики эндогенной интоксикации как фактора риска билиарного сепсиса у больных с осложненной желчнокаменной болезнью / Ф. Н. Ильченко, М. М. Сербул, А. И. Гордиенко // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 1. – С. 13–17.
111. Гудима А. А. Динаміка рівня ендогенної інтоксикації під впливом магніто-лазерного випромінювання і ентеросорбції в умовах тетрахлорметанового гепатиту / А. А. Гудима // Вісник наукових досліджень. – 1999. – № 1. – С. 45–46.
112. Нестеров А. С. Показатели эндогенной интоксикации у больных хроническими дерматозами / А. С. Нестеров // Биомедицинский журнал. – 2006. – Т. 7. – С. 349–354.
113. Бакалюк О.Й. Синдром ендогенної інтоксикацій, механізм виникнення, методи ідентифікацій / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11–13.
114. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.]. – К. : МОЗ України, 1998. – 31 с.
115. Abraham Edward. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction / E. Abraham, M. Singer // Critical Care Medicine. – 2007 – Vol. 35, № 10. – P. 2408–2416
116. Кузин М. И. Синдром системного ответа на воспаление / М. И. Кузин // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 54–59.

117. Куценко Е. В. Системный воспалительный ответ в случаях гнойно-воспалительного процесса и неинфекционного воспаления. Сходство и различия / Е. В. Куценко // Біль, знеболення, інтенсивна терапія. – 2001. – № 2. – С. 46–54.
118. Серієнко С. М. Патогенетична роль синдрому метаболічної інтоксикації в розвитку імунодефіциту при післяпологових інфекціях / С. М. Серієнко // Український медичний альманах. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 127–130.
119. Попов П. А. Диагностика синдрома эндогенной интоксикации на основе анализа структурных свойств эритроцитов : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 „Анестезиология и реаниматология” / П. А. Попов. – Воронеж, 2006. – 26 с.
120. Зміни показників ендогенної інтоксикації у тварин різного віку при хімічному ураженні печінки / Я. І. Гонський, Є. Б. Дмухальська, М. М. Михалків, Р. М. Кубант // Екологія і ноосферологія. – 2002. – Т. 12, № 3–4. – С. 95–102.
121. Казакова В. В. Клинико-биохимические диагонали эндогенной интоксикации у хирургических и гинекологических больных / В. В. Казакова, А. В. Жебровская // Вопросы клинической медицины : матер. науч.- практ. конф. хирургов, посвящ. 100-летнему юбилею проф. Е. И. Захарова. – Симферополь : Таврида, 1997. – С. 85-86.
122. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение комплексной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3–14.
123. Копытов Т. В. Лабораторна диагностика эндоинтоксикации при хронических дерматозах / Т. В. Копытов, Н. А. Добротина, Л. Н. Химкина, Т. Н. Ларина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 36–37.
124. Диагностическое значение определения молекул средней массы при инфекционном миокардите / В. Т. Комаров, Р. П. Савченко, И. П. Татарченко,

П. Н. Прокаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 19–21.

125. Кліщ І. М. Вплив молекул середньої маси плазми крові щурів на вільнорадикальні процеси в нормі та при токсичному ураженні печінки / І. М. Кліщ, О. П. Заграйчук, Л. О. Кравчук // Медична хімія. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 82–85.

126. Нагоев Б. С. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии / Б. С. Нагоев, М. И. Габрилович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 9–11.

127. Суровкина М. С. Особенности характера изменений уровня молекул средней массы плазмы крови при хронических панкреатитах у детей / М. С. Суровкина, С. И. Полякова, Н. И. Урсова, Е. Н. Ананьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 11. – С. 7–8.

128. Бурмистров С. О. Значение определения средних молекул в моче при нормальной и осложненной беременности и у новорожденных с гипоксией / С. О. Бурмистров, К. А. Габелова, А. А. Андреева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 6. – С. 10–12.

129. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 4–8.

130. Динаміка вмісту середніх молекул за умови гострого алкогольного ураження печінки / І. Я. Криницька, І. Р. Бекус, І. Я. Демків, О. В. Побер // Матеріали Х міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, Тернопіль, 11–13 травня 2006 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 186.

131. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / А. А. Кишкун, А. С. Кудинова, А. Д. Офитова, Р. Б. Мишурина // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 41–44.

132. Громашевская Л. Л. Средние молекулы как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л. Л. Громашевская

// Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.

133. Нетюхайло Л. Г. Молекулы средней массы – маркеры эндогенной интоксикации при экспериментальной опиковой хвороби [Електронний ресурс]

// Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – № 3. – Режим доступу до журн.: <http://www.medved.kiev.ua/arhivmg/st 2005/05.310.htm>.

134. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома / Э. А. Петросян, Н. А. Неделько, А. Х. Кале [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 5–8.

135. Yoshihito Yawata. Cell membrane: the red blood cell as a model / Yoshihito Yawata. – Weinheim : Wiley-VCH, 2003. – 454 p.

136. Нехюхайло Л. Г. Особенности липидного состава плазматических мембран тканей легких при остром эмоционально-болевым стрессе у крыс / Л. Г. Нехюхайло, М. М. Тарасенко // Український біохімічний журнал. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 115–117.

137. Структурно-функціональний стан плазматичних мембран кардіоміоцитів за умов експериментальної патології / О. Б. Кучменко, Л. А. Мхітерян, Н. М. Орлова, І. Н. Євстратова // Український біохімічний журнал. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 54–59.

138. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови / Ф. Дж. Шиффман ; [пер. с англ.]. – СПб : Бином, 2000. – 448 с.

139. Изменение физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С. А. Сторожок, Л. Ф. Панченко, Ю. А. Филиппович [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 63, № 2. – С. 67–70.

140. Іванов Л. В. Вивчення кінетики дегідратації клітин еритроцитів під дією гідрофільних неводних розчинів / Л. В. Іванов // Вісник фармації. – 1999. – № 1. – С. 138–139.

141. Тогайбаев А. А. Определение эритроцитарного индекса / А. А. Тогайбаев, И. В. Кургузкин, И. В. Рақун. // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
142. Fusion of biological membranes and related problems / edit. by Herwig Hilderson, Stephen Fuller. – New York, 2000. – 529 p. – (Subcellular biochemistry. Vol. 34)
143. Гончарук Є. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал академії медичних наук України. – 2004. – Т.10, № 1. – С. 131–150.
144. Naito Yuji. Free Radical Biology in Digestive Diseases / Y. Naito, M. Suematsu, T. Yoshikawa. – Basel : Karger Publishers, 2010. – 188 p.
145. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, С. І. Коваленко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2002. – № 2. – С. 9–14.
146. Halliwell Barry. Free Radicals in Biology and Medicine / Barry Halliwell, John M. C. Gutteridge. – 4th edition. – USA : Oxford University Press, 2006. – 851 p.
147. Юдакова О. В. Интенсивность ПОЛ и АОЗ, уровень молекул средней массы как показателя эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / О. В. Юдакова, Е. В. Григорьев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 10. – С. 20–22.
148. Иванов Д. Е. Особенности изменений активности оксидоредуктаз, содержания малонового диальдегида и молекул средней массы в крови больных с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести / Д. Е. Иванов, Д. М. Пучиньян, В. Г. Нинель // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 5. – С. 40–41.
149. Hensley K. Methods in biological oxidative stress / Kenneth Hensley, Robert A. Floyd. – Totowa : Humana Press, 2003 – 215 p.

150. Muriel P. Role of free radicals in liver diseases / P. Muriel // *Hepatology International*. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 526-536.
151. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления / В. Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2004. – № 5. – С. 3 – 10.
152. Сыромятникова Е. Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите / Е. Д. Сыромятникова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2000. – № 10. – С. 15.
153. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной- и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // *Вестник РАМН*. – 2001. – № 6. – 45-52.
154. Kohen R. Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification / R. Kohen, A. Nyska // *Toxicologic Pathology*. – 2002. – Vol. 30, № 6). – P. 620–650.
155. Нарушение функционирования ферментных систем микросомального окисления глюкуро- и глутатионконъюгации ксенобиотиков в печени крыс с интоксикацией дезоксихолатом и их коррекция / М. И. Бушма, Л. Ф. Легонькова, И. В. Зверинский, А. В. Васильев // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2000. – Т. 130, № 1. – С. 56–64.
156. Trace metals and variations of antioxidant enzymes in arctic bivalve populations / F. Regoli, H. Hummel, C. Amiard-Triquet C. [et al.] // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. – 1998. – Vol. 35, № 4. – P. 594–601.
157. Савченко Р. П. Клинико-лабораторная оценка компенсаторных возможностей при циррозах печени с использованием высокоинформативных тестов / Р. П. Савченко, И. К. Сторожук // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2001. – № 11. – С. 5.
158. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84.

159. Imlay J. A. Pathways of oxidative damage / J. A. Imlay // *Annual Reviews Microbiology*. – 2003. – Vol. 57, № 1. – P. 395–418.
160. Матюшин Е. Н. Активные формы кислорода: цитотоксическое действие и методические подходы к лабораторному контролю при поражениях печени (обзор литературы) / Е. Н. Матюшин, А. С. Логинов // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 1996. – № 4. – С. 51–54.
161. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки / О. О. Абрагамович, О. І. Грабовська, О. І. Терлецька [та ін.] // *Медична хімія*. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 5–8.
162. Закономірності вільно-радикального окислення та енергетичного обміну в життєво важливих органах експериментальних тварин при поєднаній тривалій дії малих доз іонізуючої радіації та хімічних забруднювачів ґрунту / М. М. Коршун, Н. А. Колесова, І. І. Ткаченко, В. І. Литвиненко // *Современные проблемы токсикологии*. – 2001. – № 1. – С. 32–39.
163. Стежка В. А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды / В. А. Стежка // *Довкілля та здоров'я*. – 1999. – № 1. – С. 2–9.
164. Cederbaum A. I. Alcohol, oxidative stress, and cell injury / A. I. Cederbaum // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2001. – Vol. 31, № 12. – P. 1524–1526,
165. Halliwell B. Antioxidant defense mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning) / B. Halliwell // *Free Radical Research*. – 1999. – Vol. 31, № 4. – P. 261–272.
166. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Беленічев, Ю. І. Губський, Е. Л. Левицький [та ін.] // *Современные проблемы токсикологии*. – 2002. – № 3. – С. 24–31.
167. Дубініна О. Ю. Роль окисного стресу при патологічних станах нервової системи (психічних розладах) / О. Ю. Дубініна // *Медична хімія*. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 5–12.

168. Toykuni S. Reactive oxygen species–induced molecular damage and its application in pathology / S. Toykuni // *Pathology International*. – 1999. – Vol. 49, № 2. – P. 91–102.
169. Польовий В. П. Стан пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків при місцевому перитоніті / В. П. Польовий, С. П. Польова // *Буковинський медичний вісник*. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 175–178.
170. Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease // *Proc. Metr. Soc.* – 1997. – Vol. 46, № 1. – P. 13–26.
171. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.] – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.
172. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.] – М. : Слово, – 2006. – 503 с.
173. Chaudière J. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms / J. Chaudière, R. Ferrari-Iliou // *Food and Chemical Toxicology*. – 1999. – Vol. 37, № 9-10. – P. 949–962.
174. Manimaran A. Activities of Antioxidant Enzyme and Lipid Peroxidation in Ovarian Cancer Patients / Manimaran A. // *Academic Journal of Cancer Research*. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 68–72.
175. Laguerre M. Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges / M. Laguerre, J. Lecomte., P. Villeneuve // *Progress in Lipid Research*. – 2007. – Vol. 46, № 5. – P. 244–282.
176. Прооксидантно антиоксидантні процеси та індукція хромосомних аберацій за умов дії на організм ксенобіотиків / М. Г Карнаух., С. В. Гірін, В. Д. Крушевський [та ін.] // *Довкілля та здоров'я*. – 2008. – № 4. – С. 9–13.
177. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К. : Наукова думка, 1997. – 420 с.

178. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — № 12. — С. 13–19.
179. Uric acid and oxidative stress / G. K. Glantzounis, E. C. Tsimoyiannis, A. M. Kappas, D. A. Galaris // *Current Pharmaceutical Design*. — 2005. — Vol. 11, № 32. — P. 4145–4151.
180. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб [Електронний ресурс] / О. П. Єлісєєва, М. Ф. Тимочко, О. О. Абрагамович [та ін.] // Український медичний часопис. — 2003. — № 3 (35). — Режим доступу до журн. : <http://www.umj.com.ua/ukr/archive/35/594.html>.
181. Chelikani P. Diversity of structures and properties among catalases / P. Chelikani, I. Fita, P. C. Loewen // *Cellular and Molecular Life Sciences*. — 2004. — Vol. 61, № 2. — P. 192–208.
182. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // *Ліки*. — 2002. — № 1. — С. 25–29.
183. Додина Л. Г. Эффективность антиоксидантов и адаптогенов в повышении защитных реакций организма при воздействии факторов производственной и окружающей среды (обзор литературы) / Л. Г. Додина, Е. Е. Агамова // *Мед. труда и пром. экология*. — 2000. — № 2. — С. 29–34.
184. . Zámocký M. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis / M. Zámocký, F. Koller // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. — 1999. — Vol. 72, № 1. — P. 19–66.
185. Mechanisms of compound I formation in heme peroxidases / A. N. P. Hiner, E. L. Raven, R. N. F. Thorneley [et al.] // *Journal Inorganic Biochemistry*. — 2002. — Vol. 91, № 1. — P. 27–34.
186. Рогожин В. В. Пероксидаза как компонент антиоксидантной системы живых организмов / В. В. Рогожин. — СПб. : ГИОРД, 2004. — 240 с.

187. Добротина Н. А. Иммуно-модулирующая активность и полифункциональность церулоплазмينا / Н. А. Добротина, А. Ю. Рутницкий, Е. И. Кузьмина // Иммунология. – 1998. – № 5. – С. 49–50.
188. Фізико-хімічні властивості та радіозахисний ефект нової лікарської форми церулоплазміну / Ю. В. Волощенко, Н. К. Бердинских, Н. В. Кокшарева [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 1998. – № 6. – С. 66–70.
189. Корж С. Н. Церулоплазмин и его влияние на неспецифические факторы защиты у больных с патологией печени / С. Н. Корж, Н. К. Бердинских, А. А. Стасенко // IV науково-практична конференція з актуальних питань алергології та клінічної імунології. // Імунологія та алергологія. :- 1999. – № 3. – С. 58.
190. Неорганическая биохимия : в 2-х т. / Эйхгорн Г., ред. – М. : 'Мир, 1978. – 713 с.
191. Клиническая биохимия / под ред. В. А. Ткачука. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Гэотар-Мед, 2004. – 512 с.
192. Лабораторные животные: Разведение, содержание, использование в эксперименте / [И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк]. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.
193. Державні санітарні правила і норми “Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання”. Затверджено наказом МОЗ України від 23.12. 1996 р. № 383.
194. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : В 2-х т. / В. С. Камышников. – Минск, 2000. – Т. 1. – 495 с.
195. Клінічна лабораторна діагностика : практичні заняття з клінічної біохімії : навчальний посібник / Л. П. Аксененко, З. С. Баркаган, З. П. Гетте [та ін.] ; за ред. М. А. Базарної, З. П. Гетте. – К. : Вища школа, 1994. – 423 с.
196. Определение фракций молекул средней массы в сыворотке крови осаждением белков ТХУ и ультрафильтрацией / М. Я. Малахова,

- А. В. Соломенников, Н. А. Беляков, А. С. Владыка // Лабораторное дело. – 1987. – № 3. – С. 224–226.
197. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.] – К., 1998. – 31 с.
198. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
199. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. / И. Д. Стальная // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 63–64
200. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск, 1982. – С. 198–200.
201. Метод определения активности каталазы / М. А. Корольок, А. И. Иванова, И. Т. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
202. Бояркин А. Н. Быстрый метод определения активности пероксидазы / А. Н. Бояркин // Биохимия. – 1951. – Т. 16, № 4. – С. 352–355.
203. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сапожников, А. Е. Дорошевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.
204. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г. Г. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
205. Гуцол А. А. Практическая морфометрия органов и тканей / А. А. Гуцол, Б. Ю. Кондратьев. – Томск : Томский университет, 1998. – 135 с.
206. Вальвачёв Н. И. Статистический метод в медицинской практике с применением микроЭВМ и персональных компьютеров / Н. И. Вальвачёв, М. И. Рижма. – Минск : Беларусь, 1989. – 112 с.
207. Приседський Ю. Г. Статистична обробка результатів біологічних експериментів / Ю. Г. Приседський. – Донецьк : Кассиопея, 1999. – 210 с.

208. 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 : збірник наук. праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. – 2007. – Вип. 49. – С. 51–54.
209. 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.
210. 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.
211. 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 наук.-практ. конф., 24-25 квітня 2009 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 63–64.
212. Лотоцький В. В. Вплив питної води з різними комбінаціями натрію і калію на рівень ендотоксикозу в організмі споживачів / В. В. Лотоцький // Гігієна населених місць : збірник наук. праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. – 2005. – Вип. 45. – С. 110–115.
213. Лотоцька О. В. Порівняльна характеристика впливу на організм щурів водно-сольових розчинів з іонами натрію і калію / О. В. Лотоцька, В. В. Лотоцький, В. А. Кондратюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. : підсумкова наук.-практ. конф., 17 червня 2010 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 150.
214. 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.

215. 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 : збірник наук. праць / редкол.: А. М. Сердюк (голов. ред.) та ін. – 2007. – Вип. 50. – С. 65–69.
216. 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 наук.-практ. конф., 24-25 квітня 2008 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 58.
217. 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 наук.-практ. конф., 14 березня 2003 р. : матеріали конференції. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – С. 95–96.
218. 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. : наук.-практ. конф., 24-25 квітня 2003 р. : збірка тез доповідей. – К., 2003. – Вип. 5. – С. 104–105.



1. **Назва пропозиції для впровадження:** Порушення білкового обміну у тварин при вживанні водно-сольового розчину з різними комбінаціями натрію і калію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. Здобувач – ст. викладач Лотоцький В.В.
3. **Джерела інформації:** І.Р. Мисула, В.В. Лотоцький Стан білкового обміну у тварин при споживанні водно-сольового розчину з різними концентраціями іонів натрію і калію // Медична хімія – т. 11, № 3. – 2009.- С. 102 - 105.
Вода з вмістом різних концентрацій іонів натрію і калію та їх комбінації негативно впливають на білковий обмін в організмі білих щурів, викликаючи гіпопротеїнемію і збільшення кількості сечовини та креатиніну в крові. Недіючими були концентрації іонів натрію 25,0 мг/дм³ і калію 2,5 мг/дм³.
3. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
4. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами «Патофізіологія печінки».
5. **Результати впровадження** Використання результатів дослідження Лотоцького В.В. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив водно-сольового розчину з вмістом іонів натрію і калію у концентраціях відповідно 100,0 і 10,0 мг/дм³ як окремо, так в комбінації на білковоутворюючу функцію печінки.
6. **Термін впровадження:** 2009 - 2010 навчальний рік.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
8. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського

доктор медичних наук, професор

М.Р. Хара

«Затверджую»

Перший проректор

Львівського національного медичного університету

ім. Данила Галицького

 проф. М.Р. Гжегоцький 2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** Порушення вуглеводного обміну у тварин під впливом питної води з різними комбінаціями натрію і калію.
- Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. Здобувач – ст. викладач Лотоцький В.В.
- Джерела інформації:** Лотоцький В.В., Кондратюк В.А., Лотоцька О.В., Сопель О.М., Флекей Н.В. Вплив води з різними комбінаціями натрію і калію на вуглеводневий обмін в організмі білих щурів // Вісник наукових досліджень – 2008 - № 1. – С.41 – 43.

Тривале споживання щурами питної води з вмістом іонів натрію 100,0 і калію 10,0 мг/дм³ і їх комбінаціями впливає на вуглеводний обмін в печінці. Іони натрію в концентрації 100,0 мг/дм³ сприяли максимальному підвищенню вмісту глюкози і ПВК в крові піддослідних тварин. Іони калію в концентрації 10,0 мг/дм³ викликали дещо менше підвищення кількості глюкози в крові піддослідних тварин і зменшували кількість ПВК. Комбінації різних концентрацій цих іонів в меншій мірі викликали зміни в організмі піддослідних тварин, що може свідчити про їхню взаємодію і послаблення негативного впливу на споживачів води.

- Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
- Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами «Патофізіологія печінки», «Реактивність організму. Роль реактивності в патології людини».
- Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Лотоцького В.В. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив питної води з вмістом іонів натрію і калію у концентраціях відповідно 100,0 і 10,0 мг/дм³ як окремо, так в комбінації на вуглеводну функцію печінки.
- Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
- Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького

доктор медичних наук, професор



М.С. Перега

«Затверджую»

Перший проректор
Запорізького державного медичного університетудоцент О.М. Колесник
«17» 2009

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Рівень ендотоксикозу в організмі піддослідних тварин при впливі води з різними концентраціями іонів натрію і калію.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. Здобувач – ст. викладач Лотоцький В.В.
- 3. Джерела інформації:** Лотоцький В.В., Лотоцька О.В. Вплив питної води з різними концентраціями та комбінаціями іонів натрію і калію на стан антиоксидантної системи піддослідних тварин // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я», – Т., Укрмедкнига. – 2008. – с. 58 .

Вживання питної води з вмістом іонів натрію в концентрації $100,0 \text{ мг/дм}^3$ і калію $10,0 \text{ мг/дм}^3$, а також їх комбінація, негативно впливає на стан антиоксидантної системи, викликаючи зростання активності каталази та пероксидази і пригнічення церулоплазміну.

- 4. Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.
- 5. Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами «Патофізіологія печінки», «Реактивність організму. Роль реактивності в патології людини».
- 6. Результати впровадження** Використання результатів дослідження Лотоцького В.В. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив питної води з вмістом іонів натрію і калію у концентраціях відповідно $100,0$ і $10,0 \text{ мг/дм}^3$ як окремо, так в комбінації на стан антиоксидантної системи в організмі піддослідних тварин.
- 7. Термін впровадження:** 2008 - 2009 навчальний рік.
- 8. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.
- 9. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Запорізького державного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Ю.М. Колесник

«Затверджую»

Перший проректор

Одеського державного медичного університету

проф. В.Й. Кресюн

2009 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Динаміка вмісту дієвих і трієнових конюгатів та ТБК-активних продуктів ПОЛ в умовах застосування води з різними концентраціями іонів натрію і калію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. Здобувач – ст. викладач Лотоцький В.В.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лотоцький В.В., Кондратюк В.А., Лотоцька О.В. Показники перекисного окислення ліпідів в організмі споживачів під впливом питної води з різними концентраціями натрію і в комбінації з калієм. //Гігієна населених місць. Випуск 50. – К., 2007.- С. 65 – 69.
 2. Лотоцька О., Лотоцький В. Вплив іонів натрію і калію на окисно-відновні процеси в організмі піддослідних тварин // Матеріали V Міжнародного медичного студентів та молодих учених – Тернопіль – 2001. – С. 164.

Вживання питної води з концентраціями іонів натрію 100,0 мг/дм³ і калію по 10,0 мг/дм³, а особливо їх комбінація дестабілізували процеси вільнорадикального окиснення ліпідів в печінці тварин. Іони натрію пригнічували синтез ДК, ТК і ТБК в обидва терміни спостереження, іони калію – активували. Комбінація обох катіонів викликала зростання рівня досліджуваних продуктів ВРОЛ.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами «Патофізіологія печінки», «Реактивність організму. Роль реактивності в патології людини».
6. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Лотоцького В.В. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив питної води з вмістом іонів натрію і калію у концентраціях відповідно 100,0 і 10,0 мг/дм³ як окремо, так в комбінації на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів в печінці тварин.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Одеського державного медичного університету

Заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор

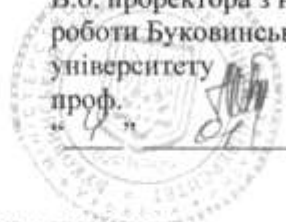
А.І. Гоженко

«Затверджую»

В.о. проректора з науково-педагогічної
роботи Буковинського державного медичного
університету
проф.

Ю.Т.Ахтемійчук

2011 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив питної води з різними концентраціями та комбінаціями іонів натрію і калію на стан антиоксидантної системи піддослідних тварин.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. Здобувач – ст.викладач Лотоцький В.В.
3. **Джерела інформації:** Лотоцький В.В., Лотоцька О.В. Вплив питної води з різними концентраціями та комбінаціями іонів натрію і калію на стан антиоксидантної системи піддослідних тварин // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» - Т.: Укрмедкнига, - 2008. - С.58.
Вживання піддослідними тваринами води з концентраціями іонів натрію 100,0 мг/дм³ і калію по 10,0 мг/дм³ негативно впливає на антиоксидантну систему організму споживачів, призводячи до зростання активності каталази та пероксидази та пригнічують утворення церулоплазміну. Це у свою чергу значно поглиблює ступінь вираженості ендогенної інтоксикації та процесів перекисного окиснення ліпідів. При зменшенні концентрацій іонів натрію і калію при їх комбінації у питній воді, ефект сумачії зменшується і знаходиться в межах статистичної похибки. Питна вода з вмістом іонів натрію 25,0 мг/дм³ і калію 2,5 мг/дм³ токсичного впливу на організм піддослідних тварин не проявляла.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету .
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами «Патофізіологія печінки».
6. **Результати впровадження** Використання результатів дослідження Лотоцького В.В. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вплив водно-сольового розчину з вмістом іонів натрію і калію у концентраціях відповідно 100,0 і 10,0 мг/дм³ як окремо, так в комбінації на антиоксидантну систему організму.
7. **Термін впровадження:** 2010 - 2011 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Буковинського державного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Ю.С. Роговий