

# Проблеми екології та медицини

Том 10 №5-6 2006

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## З м і с т - С Т А Т Т І -

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ФРАКТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМ У ХВОРИХ НА ПОВНУ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНУ  
БЛОКАДУ, БІНОДАЛЬНУ ХВОРОБУ

*Кулішов С.К., Вакуленко К.Є., Латоха І.О., Третяк Н.Г., Шевченко Т.І.*.....2

АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ  
ОЖИРЕНИЕМ

*Демиденко А.В.* .....5

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

*Рязанов Д.Ю., Гребенников С.Е., Сицинский С.А.* .....9

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ВПЛИВ СЕЛЕНУ НА КИСНЕВОТРАНСПОРТНУ ФУНКЦІЮ КРОВІ ЗА УМОВ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

*Ерстенюк Г.М.* .....12

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ ТА РОЗИГЛІТАЗОНУ НА ЛІПІДНИЙ ТА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІНИ ЗА УМОВ  
СПОЛУЧЕНОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ – АЛОКСАНОВИЙ ДІАБЕТ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ

*Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Беркало Л.В., Боброва Н.О., Куценко Н.Л.,  
Кайдашева Е.І.* .....16

### ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ОСНОВЕ  
ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛОВ НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ  
ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Зайцева О.В., Телегин В.А., Жуков В.И., Антюфеева О.И., Вашук Н.А.,  
Моисеенко А.С., Лаврентьева О.Ю.* .....21

ВИДОВА СПЕЦИФІКА НАКОПИЧЕННЯ ФТОРИДІВ РОСЛИНАМИ ЛУЧНИХ БІОЦЕНОЗІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ  
ОБЛАСТІ

*Руденко С.С., Перепелиця О.О.* .....25

## - СТАТТІ -

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Кулішов С.К., Вакуленко К.Є., Латоха І.О., Третяк Н.Г., Шевченко Т.І.  
УДК 616.12 – 008.313 – 073.7

#### **ФРАКТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМ У ХВОРИХ НА ПОВНУ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНУ БЛОКАДУ, БІНОДАЛЬНУ ХВОРОБУ**

*Кулішов С.К., Вакуленко К.Є., Латоха І.О., Третяк Н.Г., Шевченко Т.І.*

Вищий державний навчальний заклад України

„Українська медична стоматологічна академія” (м. Полтава)

Целью исследования было определение фрактальных механизмов аритмогенности, электрического и биомеханического альтернанса миокарда у больных с бинодальной болезнью, полной атриовентрикулярной блокадой. Для реализации этой цели обследованы 36 больных с различными формами ишемической болезни сердца. Нами было определено, что для больных с бинодальной болезнью характерна фрактализация суправентрикулярных и желудочковых ритмов, последовательные проявления альтернанса проводимости, рефрактерности, реполяризации. Фрактальные механизмы процессов деполяризации, реполяризации предсердий и желудочков у больных с бинодальной болезнью, полной атриовентрикулярной блокадой представлены такими основными типами итерации как замещающие, функциональные системы, формульные. Проявления альтернанса проводимости, рефрактерности, реполяризации у больных с бинодальной болезнью, полной атриовентрикулярной блокадой являются отражением фрактализации миокарда, проводящей системы, синусового и атриовентрикулярного узлов, ишемии-реперфузии. Характер фрактализации нарушенного ритма и проводимости являются предпосылкой к коррекции лечения больных с бинодальной болезнью, полной атриовентрикулярной блокадой.

Ключевые слова: фракталы, электрокардиограмма, атриовентрикулярная блокада, бинодальная болезнь.

Нелінійний характер механізмів патогенезу порушень ритму і провідності [5,8,9,10] потребує застосування відповідних методів дослідження та аналізу. Фрактальна анатомія серцево-судинної системи обумовлює і фрактальні механізми процесів деполяризації, реполяризації передсердь і шлуночків. Поняття фрактальності зводиться до самоподоби. Основою фракталів є ітерація, тобто повторення. Фрактальні механізми аритмогенності міокарда є причиною електричного альтернансу і навпаки [11,12,14]. Відомо, що електричний альтернанс визначають як зміни серцевих скорочень, що варіюють за напрямом, амплітудою та тривалістю комплексів, зубців, інтервалів, сегментів електрокардіограми (ЕКГ).

Виділяють 3 категорії патофізіології альтернансу: реполяризаційний (ST, T, U зміни); провідності та рефрактерності (P, PR, QRS варіації); сили серцевих скорочень (механічний). Дійсний електричний альтернанс – це реполяризаційний процес внаслідок порушення проведення збудження волокнами Пуркін'є або кардіоміоцитами [6]. Наявність останнього є передвіс-

ником життєво-небезпечних аритмій, раптової аритмічної смерті. Визначення альтернансу, фрактальних механізмів аритмій є актуальною проблемою кардіології.

Метою дослідження було визначення фрактальних механізмів аритмогенності, електричного та біомеханічного альтернансу міокарда у хворих на бінодальну хворобу (БХ), повну атріовентрикулярну (АВ) блокаду.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Об'єктом дослідження були 36 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), в тому числі 26 - з повною атріовентрикулярною блокадою, 10 – бінодальною хворобою. За ІХС хворі на повну атріовентрикулярну блокаду, бінодальну хворобу розподілились таким чином: з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) – 5, прогресуючою стенокардією напруження – 6, стабільною стенокардією від напруги II функціонального класу – 3, III класу – 11, ІХС у вигляді кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю та порушенням ритму і провідності - 11. У 21 із 36 хворих водієм шлуночково-

го ритму був стовбур пучка Гіса, у 9 із 36 - ніжки пучка. У 17 хворих на ІХС із 36 була діагнована гіпертонічна хвороба (ГХ), в тому числі у 4 - II ст., 13 - ГХ III ст. 6 із 36 хворих мали постінфарктний кардіосклероз. Хронічну серцеву недостатність діагностували відповідно за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів: I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA, 1964) - у 7 хворих ІХС із 36, II А ст., III функціонального класу за NYHA - у 22 із 36, II Б ст., III функціонального класу за NYHA - у 1 із 36, III ст., IV функціонального класу за NYHA - у 1 із 36. Вік досліджених хворих: середнього віку - 9, похилого - 16, старечого - 11. За статтю хворі розподілились таким чином: 27 чоловіків, 9 жінок.

Контрольна група складалась з 35 практично здорових осіб. Вік досліджених практично здорових осіб: середнього віку - 21, похилого - 12, старечого - 2. За статтю практично здорові особи розподілились таким чином: 24 чоловіків, 11 жінок.

Ехокардіоскопічно вивчали систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ), стан клапанів, співвідношення гіпертрофії та дилатації порожнини серця [1,2,3,4,7]. Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарату "Sim-5000 plus" з механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [1,2,3,4,13]. Кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми ЛШ (мл) вимірювали за формулою L. Teichholz [15]. Фракцію викиду (%) обчислювали як співвідношення різниці кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'ємів до кінцево-діастолічного об'єму ЛШ. Ударний об'єм ЛШ (мл) вираховували як різницю між кінцево-діастолічним і кінцево-систолічним об'ємами. Масу міокарда ЛШ (г) визначали за формулою L. Teichholz [15].

Аритмогенність міокарда у хворих на ІХС визначали за даними комплексного обстеження хворих на ІХС, в тому числі добового холтеровського електрокардіографічного моніторингу за допомогою комплексів Cardiospy, Labtech Ltd., "Кардіотехніка 4000 АД" Інституту Кардіологічної Техніки "ІНКАРТ".

Критерії діагностики бінодальної хвороби зводились до поєднання синдрому слабкості синусового вузла зі стійкою синусовою брадикардією, синоаурикулярною блокадою або раптовою зупинкою синусового вузла, чергуванням тахікардії-брадикардії, миготливої аритмії, тріпотіння передсердь та атріовентрикулярною блокадою (AB) II-III ст.

Типовим проявом на електрокардіограмі було розмежування діяльності передсердь і шлуночків у хворих на проксимальну та дистальну АВ-блокади III ст. Розташування водія ритму шлуночків вище і нижче біфуркації пучка Гіса обумовлювало частоту шлуночкових скорочень, тривалість комплексів QRS.

У 33 із 36 хворих на ІХС в поєднанні з бінодальною хворобою або повною АВ блокадою спостерігали напади Морган'ї-Едемса-Стокса.

Аналіз топологічних особливостей деполяризаційно-реполяризаційних процесів передсердь та шлуночків проводили методом системного моделювання з використанням символічної комп'ютерної математики (за програмою Mathematica, version 4.1. for Windows Release, Wolfram Research Inc., 1988-2000). Статисти-

чний аналіз включав точний метод Фішера (ТМФ), критерій знаків (K3) (за програмою SPSS for Windows Release 9.00, SPSS Inc., 1989-1999, Statistica for Windows Release 5.1, 1984-1998 by StatSoft, Inc.).

### Результати та їх обговорення

У хворих на ІХС з повною атріовентрикулярною блокадою, бінодальною хворобою встановлено збільшення кінцево-систолічного розміру та об'єму ЛШ, кінцево-діастолічного розміру лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ, маси міокарда ЛШ за Teichholz, кінцево-діастолічного розміру та об'єму ЛШ, зворотня закономірність спостерігається для фракції викиду та ударного об'єму.

Аналіз топологічних особливостей деполяризаційно-реполяризаційних процесів дозволив визначити замісні типи ітерацій у 9 хворих на БХ із 10 ( $p < 0,05$  за K3), зокрема надшлуночкові порушення ритму приводять до появи ехо-імпульсів з шлуночків (суправентрикулярні ритми змінюються на шлуночкові).

У хворих на БХ виникають ітеративні функціональні системи - геометричні перетворення по типу вертіння і віддзеркалення деполяризаційно-реполяризаційних процесів, зокрема поява порушень шлуночкового ритму типу torsade de pointe; реполяризаційні електричні альтернативи: зміни сегменту ST і зубця T за напрямом, амплітудою і тривалістю. Останні сприяють появі групових шлуночкових екстрасистол і пароксизмальної шлуночкової тахікардії. До ітеративних систем включається і синдром Фредеріка: поєднання миготливої аритмії, тріпотіння передсердь з АВ блокадою III ст.

Миготлива аритмія, тріпотіння передсердь належать до ітеративних функціональних систем, що характеризуються заміною зубців Р більш дрібними геометричними фігурами, зокрема f хвилею. F-хвиля є результатом вертіння, віддзеркалення геометричних де- і реполяризаційних процесів в передсердях. Формульна ітерація у всіх хворих на БХ характеризувалась чергуванням періодів тахікардії-брадикардії ( $p < 0,05$  за K3), а при появі транзиторної синоаурикулярної блокади - замісними ритмами, що залежать від частоти серцевих скорочень ( $p < 0,01$  за K3).

Ітерація деполяризаційно-реполяризаційних процесів передсердь, шлуночків є відображенням фрактальних основ анатомії, патанатомії, патофізіології серцево-судинної системи. У хворих на бінодальну хворобу були прояви як альтернансу провідності, так і реполяризації. Зміни деполяризаційно-реполяризаційних процесів характеризувались варіюванням їх за напрямом, силою та тривалістю, що відображалось змінами зубця Р, інтервалу P-R, комплексу QRS, інтервалу R-R, сегменту ST, зубців T і U. При синдромі Фредеріка були зміни f хвилі, комплексів QRS за амплітудою і тривалістю.

Для хворих на повну АВ-блокаду також характерні 3 основні типи ітерацій. У хворих на транзиторну повну АВ блокаду замісний тип був представлений чергуванням відновлення АВ провідності та біфуркаційним ритмом. До ітеративних функціональних систем можна віднести чергування шлуночкового ритму: пейсмерна активність стовбура змінюється на шлуночковий ритм з ніжок стовбура Гіса і навпаки. Формульний тип ітерації у таких хворих залежить від динаміки

патогенетичного та саногенетичного процесу, успішності лікувальних втручань холінолітиками, адреноміметиками, нав'язуванням ритму за допомогою тимчасового або постійного штучного водія. У хворих на АВ блокаду III ступеня спостерігали альтернанс провідності у вигляді змін тривалості та форми комплексу QRS.

Ішемія-реперфузія, постінфарктний кардіосклероз провокують "патологічну" ітерацію, фракталізацію міокарда, провідної системи, синусового та атріовентрикулярного вузлів [5,12].

Поєднання всіх 3-х типів ітерації (замісний, функціональних систем, формульний) були типовими для 9 із 10 хворих на БХ і лише у 1 із 26 хворих на повну АВ-блокаду ( $P < 0,0001$  за ТМФ).

### Висновки

1. Фрактальні механізми процесів деполяризації, реполяризації передсердь і шлуночків у хворих на бінодальну хворобу, повну атріовентрикулярну блокаду представлені такими основними типами ітерації як замісні, функціональні системи, формульні.

2. Прояви альтернансу провідності, рефрактерності, реполяризації у хворих на БХ, повну АВ блокаду є відображенням фракталізації міокарда, провідної системи, синусового та атріовентрикулярного вузлів, ішемії-реперфузії.

3. Характер фракталізації порушень ритму і провідності є передумовою до корекції лікування хворих на БХ, повну АВ блокаду.

### Література

1. Абдуллаев Р.Я. Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца. – Х.: Факт, 2001. – 240 с. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 4, № 14. – С. 161–163.
2. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. – М.: Медицина, 1981. – 158с.
3. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Медицина, 1993. – 347 с.

4. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 225-237.
5. Bloomfield D.M., Bigger J.T., Steinman R.C., et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 456-463.
6. Cunha D.M., Cunha A.B., Martins W.A., et al. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. // Arq. Bras. Cardiol. – 2001. – Vol. 76 (1). – P. 5 – 10.
7. Glass L. Multistable spatiotemporal patterns of cardiac activity. Commentary. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2005. – Vol. 102 (30). – P. 10409-10410.
8. Glass L. Simple mathematical models for complicated biological systems. In: Simplicity Behind Complexity, Eurotractor 2002, W. Klonowski, Ed. (Pabst Science Publishers, Lengerich), 2004. – P. 61-68.
9. Glass L. Cardiac oscillations and arrhythmia analysis. In: Complex Systems Science in BioMedicine (International Topics in Biomedical Engineering (T. Deisboeck, Y. Kresh eds.), Springer, New York, 2006. – P. 409-422.
10. Makikallio T.H., Koistinen J., Jordaens L., et al. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts - chaos theory, fractals, and complexity at the bedside // The American Journal of Cardiology. – 1999. – Vol. 83, Numb. 6. – P. 880-884.
11. Mangin L., Vinet A., Pagé P., Glass L. Effects of antiarrhythmic drug therapy on atrioventricular nodal function during atrial fibrillation in humans. Clinical data and mathematical analysis // Europace. – 2005. – Vol. 7(2). – P. 71-82.
12. Shiller N.B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography // Circulation. – 1991. – Vol. 84 (Suppl. 3). – P. 1 – 280.
14. Spach M.S. Mechanisms of the dynamics of reentry in a fibrillating myocardium // Circ. Res. – 2001. – Vol. 88. – P. 753-755.
15. Teichholz L.E., Kreulen T.N., Herman M.V. et al. Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic correlation. // Circulation. – 1972. – Vol. 46. – P. 120 – 220.

### Summary

#### FRactal ANALYSIS OF ELECTROCARDIOGRAMM CHANGES IN PATIENTS WITH COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK, BINODAL DISEASE

Kulishov S.K., Vakulenko K.Ye., Latokha I.O., Tretjak N.G., Shevchenko T.I.

**Key words:** fractals, electrocardiogramm, atrioventricular block, binodal disease.

The aim of research was determination of fractal mechanisms of arrhythmogenicity, electric and biomechanic alternans of myocardium in patients with complete atrioventricular block, binodal disease. For this purpose 36 patients with various forms of ischemic heart disease were examined. Fractal mechanisms of atrial and ventricular depolarization and repolarization processes in patients with complete atrioventricular block, binodal disease were represented by such basic types of iteration as replaceable, functional systems, formulae. Alterance manifestations of conductivity, refractority and repolarization in patients with binodal disease complete atrioventricular disease constitute reflection of myocardial fractalization, conductive system, sinoatrial and atrioventricular nodes, ischemia-reperfusion. Character of fractalization of rhythm and conductivity, alterations make for precondition to treatment corrections in patients with complete atrioventricular block, binodal disease.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,  
Ukrainian Medical Stomatological Academia,  
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 10.11.06.



© Демиденко А.В.  
УДК 616.12-008.331.1-098

## АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

**Демиденко А.В.**

Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков

При дослідженні показників синтезу та метаболізму оксиду азоту встановлено підвищення рівня S-нітрозотіолу. Найбільші показники встановлені в групах з АГ та ожирінням 2 та 3 ст. ( $0,45 \pm 0,11$  мМоль/л і  $0,45 \pm 0,04$  мМоль/л). При співставленні показників активності eNOS практично незмінний синтез спостерігався в групі хворих з АГ та ожирінням 1 ст. -  $0,769 \pm 0,119$  пмоль/хв \* мг білка, у хворих з АГ та нормальною вагою тіла та з надмірною - підвищений синтез NO, ( $0,821 \pm 0,145$  і -  $0,820 \pm 0,138$  пмоль/хв \* мг білка). Зниження активності eNOS - в групах з АГ та ожирінням 2 і 3 ст. ( $0,737 \pm 0,111$  і  $0,683 \pm 0,145$  пмоль/хв \* мг білка). Найбільша активація iNOS спостерігалась в групах гіпертоників з нормальною масою тіла та надмірною ( $0,601 \pm 0,084$  і  $0,609 \pm 0,117$  пмоль/хв \* мг білка). В групах з 1, 2 та 3 ст. ожиріння також відмічалась надмірна активація iNOS ( $0,587 \pm 0,091$ ,  $0,560 \pm 0,081$ ,  $0,527 \pm 0,103$  пмоль/хв \* мг білка). У хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною та надмірною вагою тіла спостерігалась експресія ендотеліальної NO-синтази, що пов'язано з компенсаторними механізмами. Зниження активності eNO-синтази в групах хворих на АГ з ожирінням 2 та 3 ст. свідчить об ендотеліальній дисфункції. У хворих на АГ з супутнім ожирінням спостерігається активація окислювального метаболізму L-аргініна із змінням співвідношення активності ізоформ NO-синтаз у плазмі артеріальної крові у бік превалюванням iNO-синтази. Підвищення S-нітрозотіолу в плазмі крові свідчить про стан оксидантного стресу, підвищеним рівні вільних радикалів та зниженні біодоступності оксиду азоту.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, підвищена маса тіла, оксид азоту, NO-синтаза, ендотеліальна дисфункція, антиоксидантна система.

Эндотелий - высокоактивный эндокринный орган, обеспечивающий регуляцию тонуса сосудов, процессов гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток, модуляцию свертывания крови и фибринолиза, а так же процессы воспаления [1]. Эндотелий сосудов является основным "органом-мишенью" при артериальной гипертензии с сопутствующим ожирением [2]. Проблема метаболического синдрома и артериальной гипертензии стала актуальной в последнее время, в связи с проведением ряда исследований, которые показали тесную взаимосвязь между артериальной гипертензией и компонентами метаболического синдрома, а так же, в связи с широким распространением метаболического синдрома [3,4] В настоящее время известно, что из большого числа биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно оксид азота (NO) регулирует активность других медиаторов и дисфункция эндотелия, возникающая при артериальной гипертензии, связана со снижением синтеза или биодоступности NO [5,6]. Метаболическая активность NO модулирует окисление липидов плазмы, деградацию циркулирующих катехоламинов и кининов, и тем самым, вовлекается в процесс регуляции процесса атерогенеза [7]. Установлено, что специфическая инактивация эндотелиальной NO-синтазы сопровождается повышением систолического артериального давления на 15-20 мм рт.ст [8]. Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте приводит к атеросклерозу и поражению органов-мишеней [9]. Доказано, что увеличение вазоконстрикторных простагландинов и свободных радикалов приводит к снижению активности NO [10].

Оксид азота синтезируется в организме ферментативным путем при участии NO-синтазы (NOS) и ряда кофакторов, путем окисления терминального атома азота гуанидина в L-аргинине под каталитиче-

ским влиянием Са/кальмодулин-зависимой изоформы фермента NO-синтазы с образованием L-цитруллина и NO [11]. L-аргинин является так же субстратом для аргиназы, осуществляющей неокислительный гидролиз с образованием L-орнитина и мочевины. Вследствие декарбоксилирования из L-орнитина образуется путресцин - предшественник синтеза полиаминов, которые являются мощными факторами роста и пролиферации. Их содержание отражает интенсивность протекания в организме катаболических процессов. Таким образом L-аргинин - субстрат для двух ферментативных реакций (NO-синтазной и аргиназной), которые соответственно конкурируют за субстрат.

Цель исследования: исследование синтеза и метаболизма оксида азота на основании оценки активности эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз и определения S-нитрозотиола в плазме крови.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 83 пациента с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Мужчин - 30, женщин - 53. Средний возраст -  $51 \pm 11$  лет. Длительность артериальной гипертензии: до 5 лет - 25 пациентов, 5-10 лет - 35, больше 10 лет - 23. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Вычислялся индекс массы тела (ИМТ -  $\text{вес(кг)}/\text{рост}^2$  (м)). Больные разделены на группы. 1 группа - больные с артериальной гипертензией и нормальным весом ( $n=20$ ), 2 группа - пациенты с АГ и предожирением ( $n=17$ ), 3 группа - больные с АГ и ожирением 1 степени ( $n=18$ ), 4 группа - пациенты с АГ и ожирением 2 степени ( $n=15$ ), 5 группа - больные с АГ и ожирением 3 степени ( $n=13$ ). В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, распространенным атеросклерозом, пороками сердца, хроническими и обструктивными болез-

нями легких, застойной сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени и почек, с онкологическими и инфекционными заболеваниями.

Активность NO-синтазы определялась биохимическим методом. Суммарную активность NOS оценивали по количеству образованного после инкубации нитрит-аниона методом Грина с помощью реактива Грисса [12]. Состав инкубационной смеси (1мл) содержал 50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH = 7,0), 1mM  $\text{MgCl}_2$ , 2mM  $\text{CaCl}_2$ , 1mM NADPH, 2mM L-аргинина и 0,2мл пробы. Для определения iNOS, учитывая кальцийнезависимую активность, в инкубационную смесь вместо  $\text{CaCl}_2$  добавляли 4mM EDTA. Активность eNOS определяли как разницу активности суммарной NOS и iNOS. Содержание белка определяли унифицированным методом по биуретовой реакции [13]. Уровень S-нитрозотиола определяли в плазме крови флюорометрическим методом [14]. С целью исключения влияния медикаментозной коррекции АД на систему генерации NO, забор крови для исследования проводился в первые дни пребывания пациентов в стационаре, т.е. до назначения плановой антигипертензивной терапии. При этом, все больные находились в условиях одинаковой двигательной активности и не принимали нитратсодержащих препаратов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 for Windows. Исследуемые величины представлены в следующем виде: выборочное среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение среднего значения. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Корреляционный анализ в случае нормального распределения данных

проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r), в случае несоответствия нормальному распределению - с определением величины ранговой корреляции Спирмена (R).

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе синтеза оксида азота в различных по возрасту группах, нами не установлено существенных различий в активности eNOS и iNOS, а так же уровня S-нитрозотиола (S-нитрозотиол-  $0,42 \pm 0,20$  мМоль/л, e-NOS  $0,761 \pm 0,130$  пмоль/мин \* мг белка, i-NOS  $0,565 \pm 0,093$  пмоль/мин \* мг белка) у пациентов зрелого возраста (30-59 лет) против (S-нитрозотиол-  $0,38 \pm 0,19$  мМоль/л, e-NOS -  $0,675 \pm 0,098$  пмоль/мин \* мг белка, i-NOS  $0,547 \pm 0,112$  пмоль/мин \* мг белка) в группе больных пожилого возраста (>60 лет);  $p_{1-2} > 0,05$ ), но следует отметить тенденцию к снижению активности эндотелиальной NO-синтазы с возрастом.

При оценке показателей синтеза и метаболизма оксида азота в целом в выборке пациентов нами установлено повышение уровня S-нитрозотиола -  $0,42 \pm 0,21$  мМоль/л, а также активности iNOS ( $0,572 \pm 0,122$  пмоль/мин \* мг белка) в сравнении с группой контроля ( $0,22 \pm 0,04$  мМоль/л и  $0,191 \pm 0,064$  пмоль/мин \* мг белка соответственно), ( $p_{1-2} < 0,001$ ). При сравнении активности eNOS в группе пациентов с АГ в целом и в группе контроля, достоверные различия не найдены,  $0,768 \pm 0,120$  пмоль/мин \* мг белка и  $0,779 \pm 0,040$  пмоль/мин \* мг белка соответственно,  $p_{1-2} > 0,05$ .

Результаты определения S-нитрозотиола, а также активности eNOS и iNOS у больных с АГ в зависимости от степени ожирения представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Сравнительная характеристика показателей синтеза и метаболизма оксида азота у больных АГ с различной степенью ожирения и у пациентов контрольной группы (M $\pm$ SD)

Показатели \ Группы	Контрольная группа (n=20)	Больные АГ (n=83)				
		АГ (n=20)	АГ з предожирением (n=17)	АГ з ожирением 1 ст. (n=18)	АГ з ожирением 2 ст. (n=15)	АГ з ожирением 3 ст. (n=13)
S-нитрозотиол, мМоль/л	$0,22 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,16^*$	$0,42 \pm 0,17^*$	$0,41 \pm 0,16^*$	$0,45 \pm 0,11^*$	$0,45 \pm 0,04^*$
e-NOS, пмоль/мин* мг белка	$0,779 \pm 0,040$	$0,821 \pm 0,145$	$0,820 \pm 0,138$	$0,769 \pm 0,119$	$0,737 \pm 0,111$	$0,683 \pm 0,145^*$
i-NOS, пмоль/мин* мг белка	$0,191 \pm 0,064$	$0,601 \pm 0,084^*$	$0,609 \pm 0,117^*$	$0,587 \pm 0,091^*$	$0,560 \pm 0,081^*$	$0,527 \pm 0,103^*$

Примечание: статистическая достоверность отличий между группой с АГ и контрольной: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; ^ -  $p < 0,001$ .

Анализируя показатели синтеза и метаболизма оксида азота в группах с АГ и различной степенью ожирения, нами выявлено, что в группе больных АГ с нормальной массой тела и предожирением уровень S-нитрозотиола составлял -  $0,42 \pm 0,16$  мМоль/л и -  $0,42 \pm 0,17$  мМоль/л соответственно, в группах с АГ и ожирением 1 ст. -  $0,41 \pm 0,16$  мМоль/л, а наиболее высокие показатели выявлены в группах с АГ и ожирением 2 и 3 степени ( $0,45 \pm 0,11$  мМоль/л и  $0,45 \pm 0,04$  мМоль/л соответственно).

Это связано с тем, что в организме NO может связываться в относительно стабильные соединения и депонироваться в клетках или транспортироваться в места потребности в нем. В качестве депо NO выступают динитрозольные комплексы железа с серусодержащими лигандами и S-нитрозотиолы. При этом депонирование NO в сосудистой стенке начинается при каком-либо повышении его уровня в организме, независимо от причины, а высвобождение опосредовано ионами металлов, аскорбатом, тиоловыми соединениями и несколькими ферментами, например

каталазой и глутатионпероксидазой [15]. В последние годы большая роль в снижении эндотелийзависимой вазодилатации отводится оксидантному стрессу, приводящему к ускоренной инактивации NO супероксидным анион-радикалом, в результате чего образуется пероксинитрит, который в свою очередь, может вступать с реакцией с тирозиновыми остатками белков с образованием нитротирозина и с тиолами альбумина или глутатиона, образуя S-нитрозотиолы. Таким образом, взаимодействие с тиолами может предотвращать токсические эффекты пероксинитрита, но при этом снижается биодоступность оксида азота при его неизменном синтезе [16, 17, 18].

При сопоставлении показателей активности эндотелиальной NOS нами установлен практически неизменный синтез в группе больных с АГ и ожирением 1 степени -  $0,769 \pm 0,119$  пмоль/мин \* мг белка, у пациентов с АГ и нормальной массой тела а так же с предожирением - повышенный синтез NO. Активность eNOS в этих группах составляла -  $0,821 \pm 0,145$  пмоль/мин \* мг белка и -  $0,820 \pm 0,138$  пмоль/мин \* мг белка соот-

ветственно. Снижение активности eNOS наблюдалось в группах с АГ и ожирением 2 и 3 степени ( $0,737 \pm 0,111$  пмоль/мин \* мг белка и  $0,683 \pm 0,145$  пмоль/мин \* мг белка соответственно). Недостаточное образование или повышенное разрушение NO способствует миграции и росту гладкомышечных клеток (ремоделированию сосудов), в то же время доказано, что использование экзогенного NO (in vitro) и назначение L-аргинина в различных экспериментальных моделях замедляет липогенез и пролиферацию неоинтимы [19]. Кроме того, повышенная экспрессия eNO-синтазы в месте сосудистого поражения ослабляет пролиферативные процессы в интиме сосудов при гиперхолестеринемии [20,21,22].

Наиболее выраженная активация iNOS наблюдалась в группах больных с нормальной массой тела ( $0,601 \pm 0,084$  пмоль/мин \* мг белка) и предожирением ( $0,609 \pm 0,117$  пмоль/мин \* мг белка). В группах с 1-й, 2-й и 3-й ст. ожирения так же отмечалась активация iNOS ( $0,587 \pm 0,091$ ,  $0,560 \pm 0,081$ ,  $0,527 \pm 0,103$  пмоль/мин \* мг белка соответственно). Существуют данные, что повышенная продукция iNOS у пациентов с АГ сопровождается выраженным ростом уровня NO в миокарде и развитием кардиодепрессивного эффекта [23]. Механизмы, с помощью которых активация iNOS приводит к апоптозу сопровождаются предварительным увеличением количества NO, супероксиданиона ( $O_2^-$ ) пероксинитрита (ONOOH), которые вызывают нитацию протеинов, ингибируют синтез и повреждают ДНК, снижают ее репаративные способности, инактивируют ДНК-лигазы и оказывают депрессивное действие на кардиомиоциты [24]. ONOOH считается мощным окислителем, необратимо инактивирующий риадиноновые рецепторы, что приводит к увеличению выброса  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, росту уровня  $Ca^{2+}$  в цитоплазме и нарушению дыхательной функции митохондрий, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда [25]. Следует отметить, что наряду с отрицательными эффектами показаны и положительные эффекты активации iNOS, сопровождающиеся низкими уровнями NO [24, 26, 27]. Положительная роль активации iNOS при заболеваниях сердечно-сосудистой системы отмечается в механизмах неспецифической защиты организма против инородных клеток, при адаптации к факторам окружающей среды и ишемическому повреждению, в антиатерогенных, антиоксидантных, антиапоптотических, противовоспалительных и цитопротекторных эффектах.

В то же время, утрата протекторных антитромбоцитарных и антипролиферативных эффектов, связанных со снижением активности eNOS либо чрезмерной активации iNOS, могут обуславливать развитие ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных и возникновение ассоциированной патологии в виде атеросклероза, ишемической болезни сердца [8,9,11]. Развитие этих осложнений, наверное, является критическим моментом в поддержании и стабилизации заболевания, независимо от его этиологии, в связи с дальнейшим влиянием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции и увеличения дисбаланса между NO и вазоконстрикторами. Именно поэтому исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и системы NO приобретает

ведущее значение в кардиологии и требует дальнейшего изучения.

### Выводы:

1. У больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела и с предожирением выявлена экспрессия эндотелиальной NO-синтазы, что связано с включением компенсаторных механизмов.
2. Снижение активности эндотелиальной NO-синтазы в группах больных с артериальной гипертензией и ожирением 2 и 3 ст. свидетельствует об эндотелиальной дисфункции, утрате протективных свойств оксида азота.
3. У больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением происходит активация окислительного метаболизма L-аргинина с изменением соотношения активности изоформ NO-синтаз в плазме артериальной крови в сторону преобладания индуцибельной NO-синтазы.
4. Повышение количества S-нитрозотиола в плазме крови свидетельствует об оксидантном стрессе, повышенном образовании свободных радикалов и снижении биодоступности оксида азота.

### Литература

1. Munzel T., Daiber A., Ulrich V. Vascular consequences of e-NOS uncoupling for the activity and expression of soluble guanylyl cyclase and GMP-dependent protein kinase//Arterioscler. Tromb. Vase. Biol.- 2005.-Vol.25(8).-P. 1551-1557.
2. Kreutzberg S.V., Kiwawuka E., Tiengo A. Visceral obesity is characterized by impaired oxide-independent vasodilation//Eur. Heart J.-2003.-№13.-254-259.
3. Naruse M., Tanabe A., Takagi S., Tago K., Takano K. Insulin resistance and vascular function//Diabetes.-2000.-№58(2).-P.344-347.
4. Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C//Diabetes.-2001.-№50(1).-P. 159-165.
5. Michael T., Gewalting P., G. Kojda. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential//Cardiovascular Research. - 2002. -V. 55, - P. 250-260.
6. Halcox J.P.J., Nour K.R.A., Zalos G., Quyyumi A.A. Coronary Vasodilation and Improvement in Endothelial Dysfunction With Endothelin ETA Receptor Blockade. Circ Res 2001;89:969-76.
7. Bakker S.J., Ijzerman R.G., Teerlink T et al. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure// Atherosclerosis. -2000. - №148. -P. 17-21.
8. Michael T., Gewalting P., G. Kojda. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential//Cardiovascular Research. - 2002. -V. 55,-P. 250-260.
9. Grieve D.J., MacCarthy P.A., Gall N.P. et al. Divergent Biological Actions of Coronary Endothelial Nitric Oxide During Progression of Cardiac Hypertrophy/Hypertension. - 2001. - V. 38. - P. 267.
10. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis//Physiol. Rev.-2004.-№84(4).-P. 1381 -1478.
11. Lind L., Granstam S.O., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review//Blood Pressure. - 2000. - V.9. - P.4-15.
12. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И. Аргинин в медицинской практике//Журн. АМН Украины.-2004.-Т.10,№2.- С.339-351.
13. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике//М.-Медицина.-1987.- С. 174-175.
14. Goldman R., Vlessis A., Trunkey D. Nitrosotiol quantification in human plasma//Analytical Biochemistry.-1998.-№259.-P.98-103.

15. Симирич Б.В., Ванін А.Ф., Малышев И.Ю. Депонирование оксида азота в кровеносных сосудах *in vivo* //Бюлл. эксперим. биол. и мед. -1999. -№127(6). – С.629-632.
16. Недоспасов А. А. Биогенный NO в конкурентных отношениях //Биохимия. - 1988 - Т.63. - Вып.7. - С.881-905.
17. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала//Вестник Российской АМН. - 2000. №4.-С. 35-41.
18. Bouloumie A, Bauersachs J, Linz W, Scholkens BA, Wiermer G, Fleming I, Busse R. Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion production//Hypertension. -1997.-V. 30. - P. 934-941.
19. Rakhit R. D., Marber M. S. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection//Heart. - 2001. -V. 86. - P.368-372.
20. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы - 1)//Тер. архив. - 1996. - №6. -С. 75-88.
21. Шебеко В.И. Родионов Ю.Я. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе//Мед. новости. - 1997. -№11.-С.12-17.
22. Alexander R.W., Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective//Hypertension. -1995. -V. 25.-P. 155-161.
23. Gunett C.A., Lund D.D., McDowell A.K. Mechanisms of iNOS-mediated vascular dysfunction//Arterioscler. Tromb. Vase. Biol.-2005.-Vol.25(8).-P.1647-1622;
24. Гарматина О.Ю., Ткаченко М.Н., Мойбенко А.А. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца//Журн. АМН Украины. – 2005.-Т.11.№4.-С.645-659.
25. Xu L., Eu J., Meissner G. Activation of the cardiac release channel (ryanodine receptor) by poly-S-nitrosylation//Science.-1998.-279.-P.234-237.
26. Bolli R. Cardioprotective function of inducible NOS and role of NO in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade research//J.Mol.Cell.Cardiol.-2001.-33,№11.-P.1897-1918.
27. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide:physiology, pathophysiology and pharmacology//Pharmacol.Rev.-1991.-43.-P.109-142.

### Summary

#### THE AKTIVITY NO-SYNTHASE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY

Demidenko A.V.

**Key words:** arterial hypertension, increased body weight, nitric oxide, NO-synthase, endothelial dysfunction, antioxidant system.

It was revealed, that the level of S-nitrosotiol was statistically higher, than in control ones. The highest level was in hypertensive group with 2 and 3 stage of obesity ( $0,45 \pm 0,11$  and  $0,45 \pm 0,04$  mMol/l). Normal eNOS activity was found in hypertensive patients with obesity of 1 st.  $0,769 \pm 0,119$  pmol/min \* mg protein, the increased NO synthesis was revealed in hypertensive patients with normal body mass and overweight ( $0,821 \pm 0,145$ ,  $0,820 \pm 0,138$  pmol/min \* mg protein). The decrease of eNOS activity was found in hypertensive patients with obesity of 2 and 3 st. ( $0,737 \pm 0,111$  и  $0,683 \pm 0,145$  pmol/min \* mg protein). The most highest activation of iNOS was revealed in hypertensive patients with normal body mass and overweight ( $0,601 \pm 0,084$  и  $0,609 \pm 0,117$  pmol/min \* mg protein). There was higher activity of iNOS also in hypertensive patients with obesity of 1, 2 and 3 st. ( $0,587 \pm 0,091$ ,  $0,560 \pm 0,081$ ,  $0,527 \pm 0,103$  pmol/min \* mg protein). The expression of eNOS activity was found in hypertensive patients with normal body mass and overweight, that can be related with compensatory mechanisms. The decrease of eNOS activity was revealed in hypertensive patients with obesity of 2 and 3 st., that have been connected with endothelial dysfunction. The oxidative metabolism of L-arginin was estimated with changes of isoform synthase activities in the side of iNOS. S-nitrosotiol decreasing is the evidence of oxidative stress, increasing of free radicals and decreasing of NO bioavailability.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,  
Kharkiv State Medical University, Kharkiv

*Матеріал надійшов до редакції 1.02.07.*



© Рязанов Д.Ю., Гребенников С.Е., Сицинский С.А.

УДК 616.37-002.2-089

## ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**Рязанов Д.Ю., Гребенников С.Е., Сицинский С.А.**

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье

*Проанализованы результаты обстеження та хірургічного лікування 289 хворих на хронічний панкреатит. Запропонована хірургічна тактика лікування хронічного панкреатиту та його ускладнень, яка дозволяє обрати спосіб оперативного втручання з позицій стану протокової системи підшлункової залози та печінки з урахуванням початкового функціонального стану залози. Доведено, що дотримання цих вимог збільшує кількість органозберігаючих, дозволяє відмовитися від великих резекційних (панкреатодуоденальна резекція, дуоденопанкреатектомія) операцій і накладання цистодигестивних співусть, обмежити показання до секторальної і дистальної резекцій залози, достовірно знижує післяопераційну летальність 18,8 до 2,3%, післяопераційні ускладнення з 52,9 до 11,6%, частоту повторних операцій з 31,6 до 10,5%, рецидивів з 43,5 до 15,8%.*

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, тактика, хірургічне лікування.

Выбор тактики хирургического лечения хронического панкреатита (ХП) остаётся нерешённой проблемой современной хирургии [5, 10].

Это обусловлено в частности тем, что при установлении показаний и выборе способа операции, а также решении частных вопросов хирургического лечения многообразие клинических вариантов ХП и его осложнений, необходимость учитывать морфологические и функциональные особенности течения заболевания затрудняют формирование единой хирургической тактики [2].

Неудовлетворительные клинические результаты лечения ХП вынуждают хирургов выполнять повторные и реконструктивные операции, что также требует совершенствования тактики и разработки новых способов их оперативного лечения [3].

Кроме того, полиэтиологический характер заболевания предопределяет многообразие различных способов лечения, в том числе, хирургических, а внедрение в практику новых способов диагностики и лечения привело к улучшению дооперационной морфологической верификации патологии поджелудочной железы (ПЖ), позволило отказаться от выполнения таких вмешательств, как панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, цистодигестивные соустья, а также строго ограничить показания к секторальной и дистальной резекции железы, выполнению билиодигестивных соустьев [6-9].

Указанные причины вынуждают хирургов избирать способ операции в зависимости от интуиции и приверженности какому-либо виду операции, нежели в соответствии с определёнными критериями выбора, основанными на выявленных изменениях ПЖ и билиарной системы, а наличие в ПЖ признаков острого воспалительного процесса приводит к выполнению нестандартных вмешательств [1, 4].

Цель исследования – обосновать хирургическую тактику и выбор способа операции на основе традиционных и малоинвазивных этапных вмешательств.

### Материалы и методы исследования

Анализированы результаты хирургического лечения 289 больных ХП, оперированных на кафедре хирургии с курсом гнойно-септической хирургии Запо-

рожской медицинской академии последипломного образования за период с 1991 по 2006 годы.

Обязательными методами дооперационного инструментального обследования больных являлись ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенография желудка, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), компьютерная томография (КТ), а при выполнении наружного дренирования кист или наличии наружного панкреатического свища – рентгенконтрастная фистулография. В отдельных случаях выполняли двойное контрастирование – рентгенографию желудка и чрездренажную фистулографию кисты или наружного свища. Выполнение указанных диагностических процедур в комплексе позволяет наиболее точно выявить топографо-анатомические особенности состояния ПЖ, окружающих тканей, наличие и расположение локальных осложнений. По показаниям у 77 больных выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ПЖ и увеличенных лимфоузлов забрюшинного пространства под ультразвуковым контролем (УЗК), трепан-биопсия (ТБ) ПЖ. У 140 больных выполнено исследование онкомаркера СА19-9.

Частота осложнений, обусловленных ХП, составила: стойкий болевой синдром – 255 (93,1%), хронические псевдокисты (ПК) и ретенционные кисты – 130 (47,6%), билиарная протоковая гипертензия – 122 (44,5%), синдром механической желтухи (МЖ) – 83 (30,2%), панкреатическая протоковая гипертензия – 74 (26,9%), калькулёз железы – 48 (17,5%), портальная гипертензия – 31 (11,2%), наружный панкреатический свищ – 30 (11,2%), холангит – 26 (9,5%), асцит – 22 (8,1%), хроническая дуоденальная непроходимость – 13 (4,7%), панкреатический абсцесс (ПА) – 13 (4,7%), внутренний дуоденальный свищ – 2 (0,7%). У 82,5% больных осложнения носили сочетанный характер.

Исследование экзокринной функции ПЖ осуществлялось путём количественного определения ФЭ-1 иммуноферментным методом "ELISA" при помощи стандартного солидно-фазного иммуносорбентного набора поликлональных антител "ELASTASE 1" фирмы "Bioserv" (Германия).

Для измерения связи между качественными переменными использовали следующие статистические процедуры – лямбда, коэффициент сопряжённости, V Крамера, ранговые корреляции R Спирмена, частные корреляции. Определение значимости клинических признаков при формировании хирургической тактики осуществляли при помощи кластерного анализа с использованием иерархической агломеративной процедуры по методу Варда и построением дендрограммы.

### Результаты и их обсуждение

Как свидетельствует клинический опыт, при выборе тактики хирургического лечения ХП основными объективными факторами являются состояние протоковой системы ПЖ, внепечёночных желчных протоков, преимущественная локализация хронических изменений паренхимы, наличие ПК или ретенционных кист, ПА, калькулёза железы, хронической дуоденальной непроходимости, портальной гипертензии, наружного панкреатического свища, сообщающегося с главным панкреатическим протоком (ГПП).

С целью установления значимости клинических признаков в определении лечебной тактики, показаний и выборе способа операции проведен статистический анализ. Способы хирургического лечения условно представлены в виде трёх групп операций: 1) наружное дренирование ПК или ПА под УЗК; 2) эндоскопические операции и/или билиодигестивные соустья; 3) операции Beger, Frey, секторальная или дистальная резекции ПЖ, в том числе выполненные после сонографических или эндоскопических вмешательств.

Достоверно высокая корреляционная связь выявлена между способом операции и панкреатической протоковой гипертензией ( $r=0,934$ ;  $P<0,05$ ), билиарной протоковой гипертензией ( $r=0,867$ ;  $P<0,05$ ) и средней – для ПК и ПА ( $r=0,425$ ;  $P<0,05$ ). Указанные признаки сформировали критерии качества кластеризации. С учётом проведенного кластерного анализа установлены следующие варианты ХП, определяющие выбор хирургической тактики:

- 1) ХП без дилатации гепатикохоледоха и ГПП и наличием ПК или ПА;
- 2) ХП с дилатацией гепатикохоледоха без дилатации ГПП;
- 3) ХП с дилатацией ГПП.

Каждая из указанных форм ХП может быть осложнена калькулёзом ПЖ, портальной гипертензией, хронической дуоденальной непроходимостью, которые не являются самостоятельным показанием к операции, а лишь дополняют клиническую картину заболевания. Эти осложнения не требуют выполнения специфических операций, поскольку применяемые хирургические вмешательства позволяют их устранить.

Исследование экзокринной функции ПЖ в динамике до- и после операции показало, что при исходном содержании ФЭ-1 менее 50мкг/г дренирующие операции способствуют устранению панкреатической протоковой гипертензии и болевого синдрома, но не улучшают экзокринную функцию, что обусловлено выраженными хроническими морфологическими изменениями ПЖ, а при содержании ФЭ-1 более 200мкг/г определяются недостаточно выраженные

морфологические изменения, что может сопровождаться ранними послеоперационными осложнениями и ограничивает показания к прямым операциям на ПЖ.

С учётом исходного состояния экзокринной функции ПЖ показаниями к выполнению операций при ХП считаем: стойкий болевой синдром на фоне панкреатической протоковой гипертензии с дилатацией ГПП и содержанием ФЭ-1 от 50 до 200мкг/г; синдром МЖ; хронические ПК или ПА; послеоперационный наружный панкреатический свищ, сообщающийся с ГПП.

Консервативная терапия показана при отсутствии билиарной и панкреатической протоковой гипертензии, ПК или ПА и содержании ФЭ-1 менее 50 или более 200мкг/г.

Результаты позволили разработать тактику хирургического лечения ХП, которая помимо общеклинических и биохимических анализов включает: выполнение УЗИ, ЭРПХГ, КТ, рентгенографии желудка, определение ФЭ-1. Первичное обследование позволяет выявить три клинических варианта с применением следующих способов хирургического лечения:

- наличие анэхогенного или гипозоногенного образования диаметром более 5см - наружное дренирование под УЗК или внутренняя эндоскопическая цистодуодено- или цистогастротомия;
- наличие гипозоногенного образования диаметром до 5см или гиперэхогенного образования – дооперационное определение онкомаркера СА19-9, прицельная ТБ, ТАБ под УЗК или интраоперационная экспресс-биопсия ПЖ. При выявлении рака ПЖ - лечение согласно существующих принципов лечения этой патологии;
- наличие ХП без очаговых образований.

Дальнейшее лечение определяется состоянием билиарной и панкреатической протоковых систем и показателями ФЭ-1:

- при панкреатической протоковой гипертензии вне зависимости от состояния билиарной протоковой системы и содержании ФЭ-1 от 50 до 200мкг/г – эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с биопсией (стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК)), при отсутствии эффекта – операция Beger (поражение головки ПЖ), операция Frey или Beger в модификации Puestow или панкреатоеюнодуоденостомия (тотальное изменение ПЖ);
- при билиарной протоковой гипертензии без панкреатической протоковой гипертензии - ЭПСТ с биопсией (стеноз БСДК) или эндоскопическая супрапиллярная холедоходуоденостомия (ХДС) с внутренним стентированием (продлённый стеноз холедоха), при отсутствии эффекта – супрадуоденальная ХДС или гепатоеюностомия по Ру;
- при отсутствии панкреатической и билиарной протоковой гипертензии, ПК, ПА и при содержании ФЭ-1 менее 50мкг/г или более 200мкг/г – консервативная терапия, в том числе и при панкреатолитиазе; при рецидиве ПК – наружное дренирование под УЗК с возможными исходами и лечением;
- при связи полости ПК или наружного панкреатического свища с ГПП - операция Beger (поражение головки ПЖ), операция Frey или Beger в модификации Puestow или панкреатоеюнодуоденостомия (тотальные изменения ПЖ), секторальная резекция (тело ПЖ), дистальная резекция (хвост ПЖ);

- при отсутствии связи полости или свища с ГПП – склеротерапия.

Применение разработанной тактики хирургического лечения ХП позволило достоверно снизить послеоперационную летальность с 18,8 до 2,3%, послеоперационные осложнения с 52,9 до 11,6%, частоту повторных операций с 31,6 до 10,5%, рецидивов с 43,5 до 15,8%.

### Выводы

1) Предложенная тактика хирургического лечения позволяет установить показания и выбрать способ оперативного вмешательства исходя из минимально достаточных объективных признаков, учитывающих состояние протоковой системы ПЖ и печени, исходную экзокринную функцию ПЖ, наличие ПК или ПА на дооперационном этапе обследования.

2) Определение ФЭ-1 позволяет оценить функцию ПЖ, её соответствие морфологическим изменениям и в сочетании с данными инструментального обследования установить показания к оперативному лечению.

### Литература

1. Дренирующие или резецирующие операции при хроническом панкреатите? / В.М. Копчак, И.М. Тодуров, А.И. Дронов и др. // Лік. справа. – 2003. - №1. – С. 71-74.

2. Морфологические и функциональные аспекты в хирургическом лечении хронического панкреатита / О.Б. Зубков, А.С. Сон, Ю.Н. Кошель и др. // Хірургія України. – 2002. - №2. – С. 37-38.
3. Нестеренко Ю.А., Глабай В.П., Шаповальянц С.Г. Хронический панкреатит. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 182 с.
4. Обоснование показаний к оперативному лечению больных хроническим панкреатитом / Н.А. Майстренко, А.С. Прядко, Г.В. Михальченко и др. // Анналы хирургич. гепатол. – 2003. – Т. 8, №2. – С. 208.
5. Современные тенденции в хирургическом лечении осложнённых форм хронического панкреатита / В.М. Копчак, И.М. Тодуров, И.В. Хомяк и др. // Матеріали 21 з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – Т.1. – С. 186-188.
6. Тищенко А.М., Смачило Р.М., Малоштан А.В. Хирургическое лечение хронического панкреатита // Харківська хірургічна школа. – 2005. - №1.1(15). – С. 257-260.
7. Энке А. Хирургическая тактика при осложнениях хронического панкреатита // Материалы рос.-герман. симпозиума "Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков". – М., 2000. – С. 165-166.
8. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis / E. Bartoli, R. Delcenserie, T. Yzet et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2005. – Vol. 29. – P. 515-521.
9. Glasbrenner B., Kahl S., Malfetheriner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, №9. – P. 935-941.
10. Sakorafas G.H. Anagnostopoulos G. Surgical management of chronic pancreatitis: current concepts and future perspectives // Int. Surg. – 2003. – Vol. 88, №4. – P. 211-218.

### Summary

#### CHRONIC PANCREATITIS: GROUND OF SURGICAL OPERATION

Ryazanov D.Y., Grebennikov S.E., Sicinsky S.A.

Key words: chronic pancreatitis, tactics, surgical treatment.

The results of inspection and surgical treatment are analysed 289 patients by chronic pancreatitis. The offered surgical tactic of treatment of chronic pancreatitis and his complications allows to choose the method of surgical operation from positions of the state of the duct system of pancreas and liver taking into account the initial functional state of gland. It is proved that the observance of the indicated requirements multiplies the number of organ-preserving, allows to give up large resections (pancreaticoduodenal resection, pancreaticoduodenectomy) operations and imposition of cystodigestive anastomosis, to limit testimonies to sector and distant resection of gland, for certain reduces postoperative lethality from 18,8 to 2,3%, postoperative complications from 52,9 to 11,6%, frequency of the repeated operations from 31,6 to 10,5%, relapses from 43,5 to 15,8%.

69096, Ukraine, Zaporozhye, parkway Winter, 20.

Zaporozhye medical academy for postgraduate education.

Матеріал надійшов до редакції 25.01.07.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Ерстенюк Г.М.

УДК 546.21+612.1+577.216+546.48

### ВПЛИВ СЕЛЕНУ НА КИСНЕВОТРАНСПОРТНУ ФУНКЦІЮ КРОВІ ЗА УМОВ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

**Ерстенюк Г.М.**

Івано-Франківський державний медичний університет

*В процессе кадмиевой интоксикации наблюдается нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина, которая характеризуется снижением уровня оксигенированного гемоглобина и накоплением неактивных дериватов гемоглобина, что приводит к снижению кислородной емкости крови и развитию гипоксии. Показано защитное влияние селена на кислородтранспортную функцию гемоглобина.*

**Ключевые слова:** кадмий, гемоглобин, кислородная емкость, селен.

Сучасні підходи до фармакотерапії хімічних уражень клітини направлені як на використання специфічних антидотів, так і на пошуки препаратів, що мають мембранопротекторну і антиоксидантну дію. У літературі описані дослідження ефективності використання хелатуючих комплексів за умов кадмієвої інтоксикації, зокрема Yang X.F. та ін. [17] показали в експериментальних дослідженнях перспективність застосування хлорпромазину при кадміозі, Sauer J.M. і співавт. [16] вказують на ефективність лікування кадмієвої інтоксикації ретинолом. Дослідженнями Гонського Я.І. і співавт. [3] показано ефективність гістидину та його металокомплексів з цинком і міддю для корекції кадмієвого токсикозу, у роботах Туманової В.А. та співавт. [13], відмічена позитивна роль рослинного препарату „Поліфітол” у зв’язуванні і виведенні іонів важких металів, зокрема іонів кадмію з організму.

На детоксикаційну функцію селену щодо сполук свинцю і кадмію вказують дослідження Голубкиної Н.А. і співавт. [2], які показали зниження вмісту цих важких металів на 30% при введенні селеніту натрію. Разом з тим, у літературі немає єдиної думки стосовно захисної дії сполук селену за токсичної дії важких металів. Руденко С.С. і співавт. [10] спостерігали тенденцію до відновних процесів у тканинах нирок білих щурів при інтоксикації тварин сполуками алюмінію та кадмію, Руденко С.С. [11] відмічає часткове відновлення антиоксидантної активності ферментів у щурів після введення хлоридів алюмінію та кадмію. Шицкова А.П. і співавт. [14], вказують на зниження токсичної дії комплексів ксенобіотиків (свинцю, кадмію, ДДТ, 2,4-нітратів), Rana S.V. та ін. [15] – при інтоксикації сполуками кадмію і ртуті за умов введення сполук селену. Водночас деякі автори [14] вказують на відсутність протекторної дії селену за умов введення хлориду кадмію на підставі окремих біохімічних показни-

ків, незважаючи на те, що у нирках і печінці зареєстровано кумуляцію селену.

Враховуючи такі суперечливі дані щодо протекторного впливу сполук селену, важливими, на нашу думку, є дослідження впливу сполук селену на метаболічні процеси і функціональний стан еритроцитів, які одними з перших зазнають токсичного впливу іонів кадмію.

#### Матеріали та методи

Досліди проводили на нелінійних щурах-самцях масою 140-180г. Кадмієву інтоксикацію спричиняли внутрішньом'язовим введенням хлориду кадмію ( $\text{CdCl}_2$ ) з розрахунку 1,2 мг/кг маси тіла, тварини протягом 10 днів, що сумарно відповідає дозі 1/5 LD50. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість 0,9% розчину хлориду натрію. Селеніт натрію в дозі 30 мкг/кг маси тіла вводили після завершення введення хлориду кадмію протягом відповідних термінів. Кров забирали під легким ефірним наркозом на: 1-, 7-, 14-, 21-, 28-у добу кадмієвої інтоксикації. Визначення вмісту оксигемоглобіну, метгемоглобіну і сульфгемоглобіну проводили за методиками, описаними Кушаковським М.С. [8] та Сухомлиновим Б.Ф. і співавт. [12] відповідно до максимумів поглинання кожної лігандної форми і згідно спектрофотометричних рівнянь. Кисневу ємність крові визначали за методиками, описаними Лауер [9]. Статистичну обробку одержаних експериментальних даних проводили за методом непов'язаних вибірок з використанням критерію „t” Стьюдента [1] та показника вірогідності „p” за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми „Statistik”.

#### Результати та їх обговорення

Результати дослідження впливу селену на рівень дериватів гемоглобіну в динаміці кадмієвої інтоксикації (табл.1) свідчать про підвищення концентрації ок-



сигенованого гемоглобіну (HbO<sub>2</sub>) у тварин, які одержували селеніт натрію вже з 7-ї доби експерименту (на 7,4 %). Така тенденція спостерігалась в усі наступні періоди, на завершення досліджень рівень HbO<sub>2</sub> перевищує на 32,1% показники тварин, які не одержу-

вали селеніту натрію. При цьому слід зауважити, що відносний вміст оксигемоглобіну (89,20%) на 28-у добу перебуває в межах показників інтактних тварин (91,09%).

Таблиця 1  
Зміни лігандів гемоглобіну за умов корекції кадмієвої інтоксикації селенітом натрію (M±m) (n=7)

Період експерименту	Загальний Hb, г/л	HbO <sub>2</sub> , г/л	MtHb, г/л	SHb, г/л
Інтактні	132,34±0,92	120,55±1,94	0,90±0,01	0,82±0,01
1 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub>	121,86±0,92	107,40±0,89	1,10±0,02	1,17±0,01
1 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub> + Селен	113,61±0,53***	100,23±0,48***	0,89±0,01***	0,93±0,01***
7 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub>	102,44±0,85	94,21±1,11	0,97±0,01	1,66±0,02
7 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub> + Селен	113,31±0,33***	101,21±0,34***	0,94±0,01	0,89±0,01***
14 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub>	97,54±0,36	80,51±0,94	1,12±0,02	1,89±0,02
14 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub> + Селен	114,61±0,43***	102,21±0,53***	0,98±0,01***	0,89±0,01***
21 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub>	119,06±0,35	86,21±0,83	2,02±0,03	2,09±0,01
21 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub> + Селен	120,89±0,34***	107,45±0,64***	0,89±0,01***	0,87±0,01***
28 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub>	127,07±0,47	85,89±0,73	3,29±0,05	2,18±0,01
28 <sup>-а</sup> доба CdCl <sub>2</sub> + Селен	126,94±0,46	113,43±0,70***	0,91±0,01***	0,75±0,02***

Примітка. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  – достовірність порівняно з показниками нелікованих тварин

Одночасно із нормалізацією вмісту оксигемоглобіну, у цій групі тварин нами відмічено зниження рівня неактивних дериватів – дисгемоглобінів (dysHb). Як видно з наведених на рисунку 1 даних, за умов селенової корекції кадміозу значно знижується вміст де-

риватів гемоглобіну, які нездатні до процесів оксигенації. Ця тенденція найбільше виражена з продовженням тривалості експерименту, зокрема, на 28-у добу вміст dysHb був у 2,7 рази нижчий, ніж у тварин, які не одержували селеніту натрію.

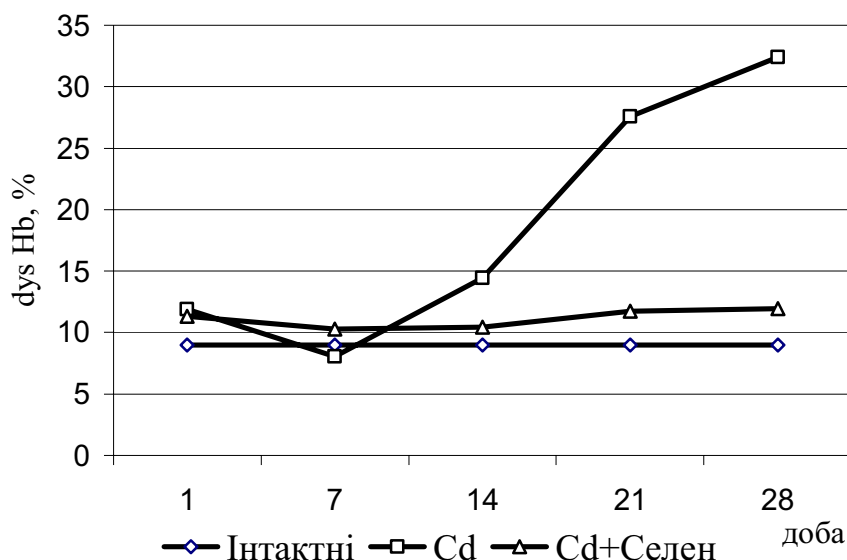


Рис. 1. Вплив селенової корекції на рівень дисгемоглобінів у динаміці кадмієвої інтоксикації.

За таких обставин важливими є дослідження кисневої ємності крові (рис. 2). Одержані нами результати вказують на стабілізацію даного показника. Зокрема, на 7 - 14 - у добу киснева ємність крові цих тварин

перевищує показники відповідно – на 7,7% і 14,4%, що дає підстави для покращення забезпечення тканин киснем і попереджує розвиток гіпоксії.

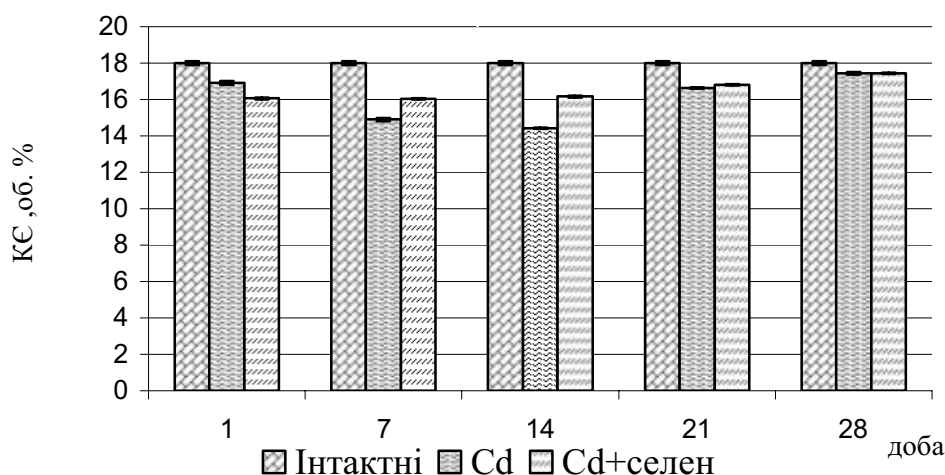


Рис. 2. Вплив селенової корекції на кисневу ємність крові щурів у динаміці кадмієвої інтоксикації.

Підсумовуючи результати досліджень лігандних форм гемоглобіну за умов селенової корекції кадмієвої інтоксикації, можна відмітити захисний ефект селеніту натрію стосовно гемоглобіну, що підтверджується високим рівнем оксигемоглобіну на фоні зниження вмісту неактивних дериватів. У стабілізації рівня МtHb важлива роль належить інтенсивності генерації НАД в еритроцитах. Проведені нами раніше дослідження [7] показали, що у тварин, які за умов інтоксикації кадмієм одержували селенітову корекцію, значно зростає активність еритроцитарної лактатдегідрогенази (ЛДГ) і утворення відновленого НАД, що в свою чергу зменшує ймовірність накопичення супероксид-аніону в еритроцитах і сприяє стабілізації вільнорадикальних процесів в еритроцитах. Підтвердженням цього служать одержані нами результати дослідження продуктів пероксидації ліпідів, активності антиоксидантних ферментів [5,6], показників периферичної крові, кислотної резистентності еритроцитів за умов корекції кадмієвої інтоксикації селенітом натрію [4].

Сукупність таких даних вказує на те, що селеніт натрію зменшує деструктивні процеси в молекулі гемоглобіну, захищає гемоглобін від токсичної дії іонів кадмію, що має важливе значення для кисневотранспортної здатності цього білка і підтримання кисневого гомеостазу в організмі тварин за умов інтоксикації кадмієм.

### Висновки

Селеніт натрію має протекторну дію стосовно біохімічних порушень, зокрема оксигенованої форми гемоглобіну, що забезпечує підвищення кисневої ємності крові та запобігає розвитку гемічної гіпоксії яка розвивається за умов експериментальної кадмієвої інтоксикації.

Отримані результати свідчать про можливість застосування препаратів селену з метою нормалізації метаболічних процесів за токсичної дії іонів важких металів, зокрема іонів кадмію.

Перспективними є дослідження вивчення препаратів протекторної дії за умов поєднаного впливу іонів важких металів та інших ксенобіотиків.

### Література

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1998. – 459 с.
2. Голубкина Н.А., Хотимченко С.А., Тутельян В.А. К вопросу обогащения пищевых продуктов селеном // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т.4, вып.4. – С. 1-5.
3. Гонський Я.І., Кубант Р.М. Корекція порушень вільнорадикальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки за допомогою металокомплексів // Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”.- 2001. - вип.15. - С. 6-10.
4. Ерстенюк Г.М. Вплив селену на систему еритронону в процесі кадмієвого токсикозу // Ліки-людині. - Харків: - 2001. – Т.XVI, №1-2. - С.6-8.
5. Ерстенюк Г.М. Вплив селену та унітіолу на активність церулоплазміну і насиченість трансферину залізом сироватки крові щурів за умов кадмієвої інтоксикації // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. –вип.5. - С.20-22.
6. Ерстенюк Г.М., Дельцова О.І. Селенова корекція кадмієвої інтоксикації // Гігієна населених місць. – Київ. - 2003. – вип.41. – С. 103-106.
7. Ерстенюк Г.М. Вплив селену на деякі метаболічні процеси в еритроциті при кадмієвій інтоксикації // Лікарська справа. – 2004. – №2. - С. 65-68.
8. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. – Л.: Медицина, 1968. – 324с.
9. Лауэр Н.Б., Куликов И.А., Середенко М.М. О расчете кислородной емкости крови по концентрации гемоглобина // Механизмы нейрорегуляторной регуляции вегетативных функций. – М.:Наука, 1978. – С. 37-42.
10. Руденко С.С., Боднар Б.М., Кухарчук О.Л. Вплив селену на функціональний стан нирок білих щурів при алюмінієво-кадмієвій інтоксикації // Укр. біохім. ж. – 1998. – Т.70, №6. – С. 98-105.
11. Руденко С.С. Селенітова корекція статусу печінки щурів при порушеннях антиоксидантної системи, спричинених хлоридами алюмінію та кадмію // Укр. біохім. журнал – 1999. – Т.71, №3. – С. 99-10.
12. Сухомлинов Б.Ф., Тиунов Л.А., Лукьянец В.М., Дудок Е.П., Бородавко В.К., Федорович А.Н., Бурда В.А. Спектрофотометрическое исследование лигандных форм гемоглобина в одной пробе крови // Молекулярные механизмы действия экстремальных факторов на структурно-функциональные свойства биологических макромолекул. – Львов. – 1988. – С. 36-42.
13. Туманова В.А., Барабой В.А., Олійник С.А., Горчакова Н.О. Вплив нового вітчизняного багатоконпонентного рослинного екстракту на окиснювальний гомеостаз в органах та крові щурів у разі експериментальної цисплатинової інтоксикації // Укр. хіміотерапевтичний журнал. - №3 (7). – С. 69-72.

14. Шицкова А.П., Анискина Р.И., Бронникова И.А. и др. Питание и здоровье: БАД к пище: Тез. докл. 11 Междунар. симпозиума. – М. – 1996. – С. 54-55.
15. Rana S.V., Kumar A. Effect of cadmium and zinc-metlothionein on methemoglobin and nitric oxide in dimethylnitrosamine treated rats. // Indian J Exp Biol. – 2001. – V. 39, №5. – P. 487-489.
16. Sauer J.M., Waalkes M.P., Hooser S.B., Baines A.T., Kuester R.K., Sipes I.G. Tolerance induced by all-trans-retinol to the hepatotoxic effects of cadmium in rats: role of metallothionein expression. // Toxicol Appl Pharmacol. – 1997 – V.143, №1. – P.110-119.
17. Yang XF, Yang YN. Protective effects of calcium antagonists on cadmium-induced toxicity in rats. // Biomed Environ Sci. – 1997 – V.10, №4. – P. 402-407.

### Summary

#### SELENIUM EFFECT ON OXYGEN-CARRYING FUNCTION OF BLOOD IN THE PROCESS OF CADMIUM INTOXICATION

Ersteniuk A.

**Key words:** cadmium, hemoglobin, oxygen capacity, selenium.

In the process of cadmium intoxication it was found the violation of oxygen-carrying function of hemoglobin, which can be characterized by decrease of oxygenated hemoglobin and accumulation of inactive hemoglobin derivatives. It leads to reduction of oxygen-carrying capacity of blood and the development of hypoxia in tissues. Selenium has been revealed to have protective effect on oxygen-carrying function of hemoglobin.

Ivano-Frankivsk State Medical University, Ivano-Frankivsk

*Матеріал надійшов до редакції 30.01.07.*

© Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Беркало Л.В., Боброва Н.О., Куценко Н.Л., Кайдашева Е.І.  
УДК 616.379-008.64.001.4:615.252.349.7

## **ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ ТА РОЗИГЛІТАЗОНУ НА ЛІПІДНИЙ ТА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІНИ ЗА УМОВ СПОЛУЧЕНОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ – АЛОКСАНОВИЙ ДІАБЕТ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ**

**Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Беркало Л.В., Боброва Н.О., Куценко Н.Л., Кайдашева Е.І.**

Центральна науково-дослідна лабораторія Вищого державного навчального закладу України  
"Українська медична стоматологічна академія", м.Полтава

*Изучено влияние препаратов аторвастатина и розиглитазона на углеводный, липидный обмены экспериментальных животных. Показано, что развитие экспериментальной модели сахарного диабета и атеросклероза, путем инъекции алоксана и содержания животных на безантиоксидантном рационе, сопровождалось гипергликемией, увеличением уровня гликозилированного гемоглобина, холестерина, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов, свободных жирных кислот. Введение животным с сочетанной патологией аторвастатина и розиглитазона нормализовало процессы как углеводного так и липидного обменов. Терапевтическая эффективность препаратов аторвастатина (блокатор ГМГ-КоА-редуктазы с косвенным эффектом активации PPAR- $\gamma$ ) и розиглитазона (агонист PPAR- $\gamma$ ) при экспериментальном сахарном диабете и атеросклерозе доводит участие PPAR- $\gamma$  в патогенезе нарушений углеводного и липидного обменов, обосновывает использование этих препаратов не только за прямыми показаниями.*

**Ключевые слова:** экспериментальный алоксановый диабет, экспериментальный атеросклероз, аторвастатин, розиглитазон, липидный обмен, углеводный обмен, PPAR- $\gamma$ .

Все частіше в практиці лікарів зустрічаються клінічні випадки захворювання цукрового діабету (ЦД) в поєднанні з атеросклерозом. [1, 4]. Так, поширеність ішемічної хвороби серця у хворих ЦД у віці до 45 років в 2-4 рази перевищує таку в загальній популяції, біля 50% пацієнтів вмирають протягом 5 років після першого серцевого нападу. Тому, стає зрозумілою актуальність профілактики та лікування цих патологій серед населення.

На думку багатьох дослідників зміни у вуглеводному, ліпідному спектрах додають істотний внесок у розвиток діабетичних ангіопатій. Серед ендокринної патології ЦД та його ускладнення посідають перше місце за поширеністю, і кожні 10-15 років кількість хворих подвоюється. Характерними для ЦД є часта інвалідність та висока смертність серед населення [12].

Вченими висунуті припущення, що в основі розвитку ЦД та атеросклерозу лежать загальні патогенетичні механізми. Вважається, що основною причиною, є інсулінорезистентність, яка в свою чергу є також провідним патогенетичним механізмом розвитку ЦД 2 типу. Крім того, інсулінорезистентність виступає одним із важливих патогенетичних факторів атеросклеротичного ураження судин як у хворих з ЦД, так і у осіб з ожирінням, без діабету. Слід відмітити, що інсулінорезистентність є не етіологічним, а лише проміжним ланцюгом формування вищевказаних патологій, та в основі їх розвитку лежать більш глибокі фундаментальні порушення [8,13].

З огляду на це, актуальним є дослідження експериментальних моделей інсулінової недостатності, атеросклеротичних патологій, які б на патогенетичному рівні відповідали розвиткові цих захворювань у людини і могли б бути основою для пошуку нових комплексних перспективних антисклеротичних та протидіабетичних засобів лікування.

Останнім часом в розвинених країнах світу при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця знайшли широке розповсюдження препарати групи статинів (блокатори ГМГ-КоА-редуктази). Найбільш розповсюджений представник цієї групи – аторвастатин, який має високу гіпохолестеринемічну активність [2].

Порівняно недавно для лікування цукрового діабету 2 типу почали призначати препарати групи тіазолідініонів (глітазони) – стимулятори пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів – гамма (PPAR- $\gamma$ ), основний ефект яких заключається в підвищенні чутливості периферичних тканин до інсуліну. До препаратів цієї групи належить розиглітазон [5].

Зусилля численних дослідників спрямовані на пошуки найоптимальнішого фармакологічного агента, здатного корегувати метаболічні розлади, які є патогенетичними та патоетіологічними механізмами розвитку ЦД та атеросклерозу.

Тому, метою нашої роботи було вивчення впливу аторвастатину та розиглітазону за експериментальних патологій з порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів та обґрунтування використання цих препаратів в клінічній практиці за розширеними показаннями.

### **Матеріали та методи дослідження**

В нашій роботі, для відтворення на білих щурах популяції Вістар (самці 180-200г) експериментальної моделі розвитку атеросклерозу, використовували безантиоксидантний раціон [6]. Брикети згодовували дослідним щурам впродовж 2,5 місяці. На 3 добу після індукції атеросклерозу у тварин відтворювали експериментальний алоксановий діабет шляхом одноразового підшкірного введення тваринам алоксану ("Сетарол", Чеська Республіка) у дозі 150мг/кг маси тварин [17]. Через 10 днів після введення алоксану визначали рівень глюкози в сироватці крові. Відбирали тварин з глікемією не менш ніж 10 ммоль/л. Через 20 днів індукції атеросклерозу та алоксанового діабету



ту дослідним тваринам вводили аторвастатин в дозі 8 мг/кг маси тіла тварини ("Сторвас", Ранбакси) [18], розиглітазон в дозі 5 мг/кг маси тіла тварин ("Рогліт", Гедеон Ріхтер) [14] протягом 4 тижнів. Всі тварини були розділені на наступні групи:

I група – інтактні тварини (n = 6); II група – контрольна – сполучена експериментальна патологія – атеросклероз та алоксановий діабет (n = 6); III група – дослідна – на тлі сполученої патології пероральне введення аторвастатину в дозі 8 мг/кг 1 раз на добу протягом 4 тижнів (n = 6); IV група – дослідна – на тлі сполученої патології пероральне введення розиглітазону в дозі 5 мг/кг 1 раз на добу протягом 4 тижнів (n = 6);

Для виявлення найбільш пошкоджених органів, систем і функцій організму використовували широкий спектр методів дослідження. Оцінка функціонального стану здійснювалась за динамікою маси тіла та загальним станом дослідних тварин.

Забій тварин проводили методом цервікальної дислокації після нічного голодування [6].

Дослідження вуглеводного обміну базувалося на визначенні вмісту глюкози (Lachema, Чеська Республіка) та глікозилизованого гемоглобіну (Lachema, Чеська Республіка) в крові дослідних щурів.

Дослідження ліпідного обміну у дослідних тварин проводили за допомогою визначення в сироватці крові вмісту холестерину (Lachema, Чеська Республіка), холестерину ліпопротеїдів високої щільності ( $\alpha$ -холестерину) [3], тригліцеридів (Lachema, Чеська Республіка), атерогенних ліпопротеїдів ( $\beta$ - та пре $\beta$ -ліпопротеїди) [6].

Визначення активності супероксиддисмутази (СОД) проводили методом, принцип якого полягав в окисненні адреналіну в лужному середовищі з генерацією супероксиданіонрадикалу [6], активність цього ферменту характеризувала антиоксидантний стан організму експериментальних тварин.

Для оцінки запального процесу проводили визначення концентрації церулоплазміну в сироватці крові, основане на окисненні парафенілєндіаміну церулоплазміном з утворенням кольорової сполуки, інтенсивність забарвлення якої пропорційна активності ферменту [6].

Функціональний стан печінки експериментальних тварин оцінювали за активністю  $\gamma$ -глутамілтрансферази, яку визначали за допомогою набору (Lachema, Чеська Республіка).

Статистичну обробку математичних результатів експерименту проводили використовуючи стандартну програму STATISTICA з обчисленням середньої арифметичної (M), середньоквадратичного відхилення (m), вірогідності отриманих результатів T-тестом для незалежних величин (t) [10].

### Результати та їх обговорення

Сполучена індукція у дослідних тварин атеросклерозу та ЦД викликала зменшення маси тіла на 16-22%. Тварини мали неохайний зовнішній вигляд, були малорухливими. Дослідження вуглеводного обміну в тварин контрольної групи вказало на підвищення вмісту глюкози в сироватці крові щурів в порівнянні з інтактною групою тварин (табл. 1). При цьому, рівень вмісту глікозилизованого гемоглобіну залишався на рівні показників інтактної групи.

Вивчення показників ліпідного обміну виявило виражену гіперліпідемію, яка характеризувалась підвищенням вмісту в сироватці крові всіх досліджуваних показників. Найбільш значним є підвищення вмісту холестерину, тригліцеридів та вільних жирних кислот ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з показниками інтактної групи.

Визначення показників активності СОД, церулоплазміну,  $\gamma$ -глутамілтрансферази, вказало, що активність ферментів залишалась майже без змін.

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що у експериментальних тварин розвинулися характерні для ЦД і атеросклерозу зміни функціонального стану, вуглеводного і ліпідного обмінів які підтверджують патогенетичну єдність цих станів. Причиною метаболічних змін, на нашу думку, може бути цілий комплекс патогенетичних порушень після введення алоксану на фоні індукції атеросклерозу [12]. Вибір моделі алоксанового діабету пояснюється тим, що за даними літератури ця модель є найбільш наближеною до діабету 2 типу у хворих і є зручною для дослідження протидіабетичних засобів [7]. Із літературних даних загальновідомо, що ведучим етіологічним фактором атерогенезу є порушення холестеринового обміну. Наші дослідження вказали на підвищений вміст холестерину,  $\beta$ - та пре $\beta$ -ліпопротеїдів,  $\alpha$ -холестерину, тригліцеридів у сироватці крові тварин за умов індукції сполученої патології (в порівнянні з тваринами інтактної групи). В цій групі тварин спостерігався також підвищений вміст вільних жирних кислот.

Крім того, у тварин контрольної групи помічено активацію запального процесу [табл.2], про що свідчило підвищення рівня церулоплазміну в сироватці крові дослідних тварин. Запальний процес в організмі є одним із факторів перебігу атеросклерозу. Останнім часом вченими переглянута базисна концепція атеросклерозу і підтверджена участь запальних реакцій в патогенезі атеросклеротичних уражень. Запальні реакції можуть активувати процеси розриву атеросклеротичних бляшок [2]. Нещодавно з'явилися дані, які виясняють роль запалення в патогенезі атеросклерозу, при якому ендогенними патогенами є ліпопротеїди низької щільності. Їх накопичення в крові обумовлено тим, що в силу порушення взаємодії apoB-100 ліганд-рецептор, клітини не поглинають вищевказані ліпопротеїди. Видалити ендогенні ліпопротеїди із крові можуть тільки функціональні фагоцити, макрофаги, що осіли на інтимі артерій. Тому, в запалення залучені, по-перше, циркулюючі в крові лейкоцити, по-друге, моношар ендотелію, втретє, макрофаги, що осіли на інтимі артерій. Тому, є припущення, що при атеросклерозі відбувається накопичення ендогенних патогенів [11].

Прогрес в розумінні патогенезу основних серцево-судинних захворювань пов'язаний з вивченням ролі жирової тканини в енергетичному гомеостазі та PPAR- $\gamma$  в ліпідному та вуглеводному обміні. PPAR- $\gamma$  в повній мірі контролюють клітинний цикл адипогенезу та контролюють секрецію цитокінів.

Під час вивчення впливу препарату аторвастатину на вуглеводний обмін за умов сполученої патології, спостерігали зниження рівня глюкози в сироватці крові та глікозилизованого гемоглобіну в порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Їх вміст знизився до показників тварин інтактної групи (табл. 1).

Таблиця 1  
Вплив препаратів аторвастатину та розиглітазону на вуглеводний та ліпідний обмін дослідних тварин за умов сполученої патології (M±m)

Показники, які вивчалися	Інтактна група n = 6	Тварини з сполученою патологією		
		Контрольна група n = 6	Дослідна група - введення препарату аторвастатину в дозі 8 мг/кг, n = 6	Дослідна група - введення препарату розиглітазону в дозі 5 мг/кг, n = 6
Глюкоза, ммоль/л	4,82 ± 0,91	8,34 ± 0,92*	7,05 ± 0,99	7,63 ± 1,48
Глікозильований гемоглобін, ммоль фруктози/гНб	5,0 ± 0,66	5,03 ± 1,18	4,04 ± 0,62	3,96 ± 0,69
Холестерин ммоль/л	1,5 ± 0,12	1,68 ± 0,06*	1,40 ± 0,19#	1,44 ± 0,25
α-холестерин ммоль/л	1,00 ± 0,24	1,31 ± 0,21	0,96 ± 0,27	0,93 ± 0,14#
Тригліцериди, ммоль/л	0,86 ± 0,12	1,24 ± 0,26*	0,96 ± 0,11	0,93 ± 0,14
β-ліпопротеїди, г/л	0,77 ± 0,21	1,24 ± 0,84	1,00 ± 0,37	1,04 ± 0,24
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	110,13 ± 13,18	141,63 ± 14,78*	79,98 ± 21,08#	85,64 ± 23,18#

Примітка: \* – порівняння показників з інтактною групою (p < 0,05);

# – порівняння показників з контрольною групою (p < 0,05).

Дослідження стану ліпідного обміну при прийомі аторвастатину вказало на зниження вмісту його показників, особливо вмісту холестерину та вільних жирних кислот (p < 0,05) в порівнянні з контрольною групою.

Активність ферментів у тварин при введенні аторвастатину на тлі сполученої патології була різноманітною (табл. 2). Так, при підвищенні рівня γ-глутамілтрансферази, що характеризувало порушення внутрішньопечінкового холестазу, спостерігали зниження концентрації субстрату СОД в порівнянні з

показниками тварин контрольної групи. Активність церулоплазміну була дещо зниженою, що свідчило про зменшення запального процесу, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи та сягала вмісту показника тварин інтактної групи, що вказувало про протизапальну дію препарату. З даних літератури відомо про існування зв'язку дії статинів, як на ліпіди, так і на маркери запалення [18, 14]. Сучасні дослідження повідомляють, що механізм ефектів статинів пов'язаний з активуючою дією по відношенню до ядерних транскрипційних факторів, а саме – PPAR-γ [3].

Таблиця 2  
Зміни показників активності ферментів під впливом препаратів аторвастатину та розиглітазону у дослідних тварин за умов сполученої патології (M±m)

Показники, які вивчалися	Інтактна група n = 6	Тварини з сполученою патологією		
		Контрольна група n = 6	Дослідна група – введення препарату аторвастатину в дозі 8 мг/кг, n=6	Дослідна група – введення препарату розиглітазону в дозі 5 мг/кг, n = 6
Церулоплазмін, мг/л	599,82 ± 75,37	629,42 ± 89,10	589,68 ± 27,52	597,95 ± 43,63
СОД, од	1,73 ± 0,23	1,66 ± 0,12	1,41 ± 0,30 Е	1,82 ± 0,05# §
γ-глутамілтрансфераза мккат/л	0,19 ± 0,11	0,110 ± 0,03	0,125 ± 0,06	0,102 ± 0,04

Примітка: # – порівняння показників з контрольною групою (p < 0,05);

§ - порівняння показників з групою введення препарату аторвастатину (p < 0,05).

Таким чином, введення препарату аторвастатину дослідним тваринам за умов сполученої патології спричиняло зниження рівня вуглеводного та ліпідного обміну, нормалізації антиоксидантної, запальної та функціональної системи організму тварин.

В наступній серії дослідів, під час вивчення впливу розиглітазону на вуглеводний обмін дослідних тварин при сполученій патології встановили, що введення препарату сприяло зниженню вмісту глюкози в сироватці крові тварин, при подальшому пониженні рівня глікозильованого гемоглобіну крові в порівнянні з показниками тварин контрольної групи (табл. 1).

Аналіз отриманих даних по вивченню ліпідного обміну дослідних тварин вказав на зниження вмісту всіх досліджуваних показників, особливо, вмісту α-холестерину та вільних жирних кислот (p < 0,05) в порівнянні з показниками тварин контрольної групи.

Визначення активності ферментів при введенні тваринам розиглітазону на тлі сполученої патології вказало на зміни в порівнянні з показниками тварин контрольної групи (табл.2). Зокрема, відбулося підвищення концентрації субстрату СОД (p < 0,05), що ймовірно є наслідком інтенсивної індукції субстрату супероксиданіонрадикалу на знешкодження токсичних продуктів вільнорадикального окиснення. Одночасно відбулося зниження активності γ-глутамілтрансферази, що свідчило про нормалізацію процесів утворення та виведення жовчі. Рівень церулоплазміну сягав рівня показників інтактних тварин, що вказувало на пригнічення запального процесу в організмі тварин та характеризувало протизапальну дію препарату.

Отже, введення препарату розиглітазон на тлі сполученої патології у тварин сприяло зниженню вуглево-

дного та ліпідного обміну, нормалізації антиоксидантної і функціональної систем організму дослідних тварин.

З літературних джерел відомо, що прийом розиглітазону у хворих на цукровий діабет II типу позитивно впливав не тільки на рівень глюкози та чутливість тканин до інсуліну, але й призводив до зниження рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності та підвищення ліпопротеїдів високої щільності. При цьому, відмічалось зниження артеріального тиску, рівня інгібітора активатора плазміногену-1, мікроальбумінурії, маркерів запалення, перерозподіл жирової тканини. Ці дані вказують на важливу роль PPAR-γ в розвитку метаболічного синдрому [15].

Стан жирової тканини відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. Видалення гену PPAR-γ з жирової тканини призводить до розвитку метаболічного синдрому [16]. Відомо, що у більшості тучних людей відмічається підвищений рівень лептину в крові і резистентність до нього рецепторів гіпоталамуса. Розиглітазон різко зменшує продукцію лептину культурою адипозитів, підвищує рівень адипонектина в експерименті. Сучасні дані свідчать, що гіполіпідемічні засоби – фібрати – являються лігандами PPAR-α, а статини в гіполіпідемічній і протизапальній дії активують PPAR-γ. Активно ведеться пошук ліганд подвійної дії. Дослідження сполучень ліганд PPAR-α і PPAR-γ показали парадоксальне зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, що вказує на необхідність подальших досліджень [9].

Порівняльний аналіз результатів ефективності препаратів аторвастатину (блокатор ГМ-КоА-редуктази з побічним ефектом активації PPAR-γ) та розиглітазону (агоніст PPAR-γ) на тлі сполученої патології показав, що обидва препарати діяли в одному напрямку і сприяли зниженню рівня вуглеводного та ліпідного обміну. Препарати були однаково ефективні щодо відновлення антиоксидантної та функціональної системи організму тварин. Отримані дані доводять участь PPAR-γ в патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів та обґрунтовують використання аторвастатину та розиглітазону не тільки за прямими показами, що розширює спектр застосування цих препаратів.

### Висновки

1. Сполучена експериментальна патологія – алоксановий діабет та атеросклероз призводила до тяжких порушень вуглеводного та ліпідного обмінів.
2. Введення аторвастатину та розиглітазону за умов сполучної патології призвело до нормалізації вуглеводного та ліпідного обмінів.
3. Розвиток експериментального діабету та експериментального атеросклерозу, які є складовими ланками метаболічного синдрому призводить до однотипних порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, що підтверджує патогенетичну єдність цих станів, які також супроводжуються розвитком хронічного запалення (підвищення рівня церулоплазміну).
4. Терапевтична ефективність препаратів аторвастатину (блокатор ГМ-КоА – редуктази з побічним ефектом активації PPAR - γ) та розиглітазону (агоніст

PPAR - γ) за експериментальних патологій доводить участь PPAR – γ в патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів та обґрунтовує використання цих препаратів не тільки за прямими показами.

### Література

1. Григорьева И.А., Григорьев Б.И., Погорелов В.Н., Зовский В.Н., Жуков В.И., Кулиш В.В. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза. Монография. Харьков. – 1997. – 254 с.
2. Затейщиков Д.А. Аторвастатин против правастатина // Фарматека.- 2004.-№ 8.- С.8-12.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике:Т.2.- Мн.Беларусь, 2000.-463с.
4. Карпов О.И. Современная концепция медикаментозного лечения атеросклероза // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.-№1.-2002.-60-64.
5. Клебанова Е.М., Кремникова В.М., Балаболкин М.И. Розиглітазон и другие тиазолидиндионы в лечении сахарного диабета типа 2 // Фарматека.-2005.-№3.-С.14-18.
6. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін. Під ред. І.П. Кайдашева.-Полтава:Полімед., 2003.-320с.
7. Порівняльна характеристика фізіологічної активності пептидного екстракту підшлункової залози та глюкагоноподібного пептиду GLP-1 при експериментальному алоксановому діабеті / І.П. Кайдашев, Л.В. Беркало, Л.О. Куценко та ін. // Ліки.-2004.-№3-4.- С.113-116.
8. Превентивний ефект фенсукцинала щодо розвитку абсолютної інсулінової недостатності аутоімунного генезу / Н.І. Горбенко, В.В. Полторах, О.І. Гладких, О.В. Іванова // Ліки.-2000.-№3-4.-С.106-110.
9. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор – активирующие рецепторы: их роль в патологии кровообращения// Кровообіг та гемостаз.-2006.-№1.- С.11-18.
10. Румшинский Л.З. Математическая обработка результатов эксперимента.-М.:Наука, 1971.-192с.
11. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии // Клиническая лабораторная диагностика.-2005.-№5.-С.3-10.
12. Тржецинський С.Д., Красько М.П., Стан гормонального, вуглеводного, ліпідного обміну та вільнорадикального окислення у тварин з експериментальним діабетом// Експериментальна та клінічна ендокринологія. – 2001. - №2. – С. 83-88.
13. Шестакова М., Чугунова Л., Шамхалова М. Лечение сахарного диабета 2 типа: новые препараты – новые надежды на победу над эпидемией // Врач.-2002.-№7.- С.4-6.
14. Brunmair B., Staniek K., Gras F. Et al. Thiazolidinediones, like metformin, inhibit respiratory complex I // Diabetes.-2004.-Vol.53.-P.1052-1059.
15. Fonseca V.A. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease // Am. J. Cardiol.-2003.-Vol.18, №92(4A).-P.50-60.
16. He W., Barak Y., Hevener A. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor γ knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2000.-№100.-P.15712-15717.
17. Kold H., Kroencke K.D. Lesions from the low-dose streptozocin model in mice // Diabetes Rev.-1993.-Vol.1.-P.116-126.
18. Kumi Satoh, Natsue Keimatsu, Macoto Kanda, Toshinori Kasai, Akira Takaguri, Fan Sun and Kasuo Ichihara. HMG-CoA Reductase Inhibitors Do Not Improve Glucose Intolerance in Spontaneously Diabetic Goto-Kakizaki Rats // Japan. –2005. Dep. of Pharmacology. – Vol. 28, No.11. – P. 2092-2095.

### Summary

#### THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN AND ROSIGLITAZONE ON LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISMS IN ANIMAL MODEL OF ALOXAN DIABETES AND ATHEROSCLEROSIS

I.P. Kaidashev, L.O. Kutsenko, L.V. Berkalo, N.O. Bobrova, N.L. Kutsenko, E.I. Kaidasheva

Key words: animal model of aloxan diabetes, animal model of atherosclerosis, atorvastatin, rosiglitazone, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, PPAR- $\gamma$ .

The influence of Atorvastatin and Rosiglitazone on the carbohydrate and lipid metabolism of the experimental animals have been studied.

We can see that development of the experimental model of diabetes by aloxan and atherosclerosis by the way of keeping animals on the unoxidant diet, has been followed by the hyperglycemia, increasing of the level of glycosylated hemoglobin, holisterin, triglycerid,  $\beta$ -lipoproteids and free fat acids.

Intake of Atorvastatin and Rosiglitazone to the animals with the experimental diabetes and atherosclerosis has normalized the process of carbohydrate and lipid metabolism. The therapeutical effectiveness of Atorvastatin (blockator GM-KoA-reductase with incomplete effect of activation PPAR- $\gamma$ ) and Rosiglitazone (agonist PPAR- $\gamma$ ) on the experimental diabetes and atherosclerosis take part PPAR- $\gamma$  in the violate pathogenesis of the carbohydrate and lipid metabolism. Give the base for using of these medicines not only for the direct indication.

Central research laboratory, Ukrainian Medical

Stomatological Academy of Ministry of Public Health of Ukraine, Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 29.01.07.*



## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Зайцева О.В., Телегин В.А., Жуков В.И., Антюфеева О.И., Ващук Н.А., Моисеенко А.С., Лаврентьева О.Ю.  
УДК: 577.1:615.9:661.185

### ВЛИЯНИЕ ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛОВ НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

**Зайцева О.В., Телегин В.А., Жуков В.И.,  
Антюфеева О.И., Ващук Н.А., Моисеенко А.С., Лаврентьева О.Ю.**

Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков

*На щурах популяції Вістар досліджено гонадотоксичну, ембріотоксичну, мутагенну і тератогенну дії поліоксипропіленполіолів П-373-2-20, П-5003 АЦ, П-294-2-35. Встановлено, що функціональні і морфологічні зміни були на рівні загальнотоксичної дії речовин. Гранична доза для всіх сполук склала 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, недіюча - 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Дана група ксенобіотиків не має специфічної дії на генеративну функцію теплокровних тварин.*

**Ключові слова:** поліоксипропіленполіоли, генеративна функція, генетичний апарат, білі щури.

Интенсивная деятельность человечества на современном этапе развития науки, технологии и техники привела к появлению в объектах окружающей среды огромных масс химических веществ, которые в разной степени обладают биологической активностью. Учитывая это, бесконтрольное использование химических соединений может иметь непоправимые последствия для живого и растительного мира. Особое место при этом занимают разнообразные нарушения репродуктивной функции. При контакте с многочисленными химическими соединениями отмечены нарушения оварийно-менструальной функции, ослабление половой потенции мужчин, бесплодие мужчин и женщин, нарушение беременности и, наконец, поражение плода и серьезные дефекты рожденного потомства, от видимых уродств до обнаруживаемого позднее снижения умственного развития [4]. Более того, результаты опытов свидетельствуют, что порог действия отдельных веществ по мутагенному, эмбриотоксическому, гонадотоксическому эффекту значительно ниже, чем по санитарно-токсикологическому [5]. Экспериментальное изучение отдаленных последствий воздействия на организм теплокровных животных химических соединений стало необходимым элементом их токсикологической оценки в условиях гигиенической регламентации в объектах окружающей среды. Это в полной мере относится и к полиоксипропиленполиолам, которые нашли широкое применение в различных отраслях народного хозяйства для получения пластмасс, эпоксидных смол, искусственной кожи, полиуретанов, гидравлических и тормозных жидкостей и др. В процессе получения и применения этих соединений образуются

большое количество сточных вод, способных оказать негативное влияние на здоровье населения и условия водопользования, в том числе и возможность возникновения отдаленных последствий их влияния. Отсутствие сведений о возможных отдаленных последствиях влияния полиолов на организм теплокровных животных определило актуальность и цель настоящей работы.

Целью исследования являлось изучение отдаленных последствий влияния полиолов на организм теплокровных животных и обоснование пороговых и максимально недействующих доз.

#### Материалы и методы исследования

В работе использованы три полиоксипропиленполиола марок П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35 из класса простых полиэфиров, представленные НПО «Синтез ПАВ» (г. Шебекино, Россия), с заданными техническими и физико-химическими характеристиками.

Программа экспериментальной части работы предусматривала изучение гонадотоксического, эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного эффектов. Исследования проводились на белых крысах популяции Вистар (самцы и самки) с исходной массой тела 0,20-0,22 кг. Контрольная и опытная группы насчитывали по 15-20 животных, которые содержались в обычных условиях вивария. Водные растворы веществ ежедневно вводились *per os* в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Для: П-373-2-20 ДЛ<sub>50</sub>=32,3 г/кг массы животного; для П-5003 АЦ ДЛ<sub>50</sub>= 36,2 г/кг; для П-294 ДЛ<sub>50</sub>= 14,8 г/кг. Продолжительность поступления ксенобіотиків при дослідженні ембріотоксиче-

ского и тератогенного действия составляла 20 суток, мутагенного действия - 1,5 месяца, гонадотоксического - 2,5 месяца.

Исследование гонадотоксического действия детергентов [7,8] включало определение:

А) функционального состояния сперматозоидов – время подвижности, количество, осмотическая резистентность; кислотная резистентность; количество дегенеративных форм.

Б) морфометрических показателей - масса семенников, коэффициенты массы семенников; внешний вид.

В) морфологических показателей состояния сперматогенного эпителия - индекс сперматогенеза, число канальцев со слущенным эпителием; число канальцев с 12-ой стадией мейоза, количество нормальных сперматогоний.

Эмбриотоксическое действие исследовалось по [9] на самках с нормальным эстральным циклом. На стадии эструс и проэструс животные подсаживались к самцам в соотношении 3:1. Первый день беременности определялся по наличию сперматозоидов в вагинальных мазках. Оплодотворенные самки с первого дня беременности подвергались ежедневной пероральной заправке полиолами. На 20 день беременности крыс вскрывали (эвтаназия – передозировка наркоза) и учитывали количество живых эмбрионов, их внешний вид, массу тела, массу плацент, количество мест имплантации, гибель зародышей после имплантации, количество желтых тел беременности в яичниках. На основании полученного эмбрионального материала рассчитывались величины пред- и постимплантационной, а также общей эмбриональной гибели. Плоды подвергались внешнему осмотру и морфологическому исследованию с целью выявления возможного тератогенного действия. Часть плодов фиксировали в 96 %-ном этаноле для исследования скелетной системы, часть - в жидкости Боуэна для исследования внутренних органов. Состояние внутренних органов эмбрионов оценивали по методу Wilson [11] в модификации И.Р. Барилляк [1] на 9 параллельных разрезах головы и туловища, сделанных лезвием от руки. Для оценки состояния скелетной системы эмбрионов готовили тотальные препараты, окрашенные ализарином (метод Даусона в модификации А.П. Дыбан [3]) и альциановым голубым по методу П Петерсона (цит. по [6]). Изменения в закладках костей, наблюдаемые в окрашенных препаратах, классифицировали с использованием данных [6]. Исследование эмбрионального материала проводили на стереоскопическом микроскопе МБС – 1.

Мутагенный эффект изучен на клетках красного костного мозга, обладающих высокой митотической активностью [2, 10]. При постановке опытов учитывались рекомендации Н.П.Бочкова [2]. За два часа до забоя животного дополнительно внутрибрюшинно вводилось 2,5 мг/кг массы животного колхицина. Препараты готовились по общепринятой методике с последующей окраской по Романовскому-Гимза [2]. От каждого животного проанализировано по 100 метафаз, учитывались одиночные и парные фрагменты, транслокации, дигентрики, делеции, кольцевые хромосомы, пробелы не учитывались. В клетках костного

мозга подсчитывались делящиеся клетки на 1500 клеток у каждого животного. На втором этапе оценки использовался метод учета доминантных летальных мутаций в половых клетках самцов белых крыс, которые на протяжении 2,5 мес. затравлялись исследуемыми веществами. После окончания пероральной заправки к каждому самцу подсаживали по 3 виргинных самки для оплодотворения. Вскрытие оплодотворенных самок осуществлялось на 20 день беременности. При этом подсчитывалось число живых и мертвых эмбрионов, процент беременных самок, количество доимплантационной, постимплантационной и общей эмбриональной гибели. Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики.

### Результаты и их обсуждение

Изучение и анализ экспериментального материала обнаружили, что полиолы в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> снижали функциональную активность сперматозоидов, которая выражалась уменьшением количества в суспензии придатка, времени подвижности, кислотной и осмотической резистентности и увеличением числа мертвых форм половых клеток. Морфологическая оценка сперматогенного эпителия выявила снижение индекса сперматогенеза, количества сперматогоний, числа канальцев с 12-ой стадией мейоза и коэффициентов массы семенников на фоне повышения числа канальцев со слущенным эпителием (табл.1).

В дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> полиоксипропиленполиолы не оказывали влияния на функциональное состояние сперматозоидов и сперматогенез. Обнаруженные функциональные и морфологические нарушения проявились на уровне общетоксического действия, что исключает у данной группы химических соединений наличие специфического гонадотропного эффекта.

Исследование эмбрионального материала, полученного при вскрытии самок, показало, что полиолы в дозах 1/10, 1/100 ДЛ<sub>50</sub> приводили к снижению веса плодов, повышению веса плацент и увеличению общей эмбриональной гибели за счет пред- и постимплантационной гибели эмбриона. Для всех ксенобиотиков доза 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> была недействующей. Анализ серийных срезов эмбрионов не выявил уродств и отклонений в дифференцировке органов и тканевых структур при гистологическом изучении препаратов.

Влияние полиоксипропиленполиолов на генетический аппарат клеток красного костного мозга сопровождалось хромосомными абберациями. Основными типами перестроек были одиночные и парные фрагменты, кольцевые хромосомы, делеции, транслокации и разрывы. Встречались одиночные полиплоидные клетки со слипаниями. Изменения в уровне хромосомных аббераций сопровождались заметным снижением митотической активности клеток красного костного мозга. Вещества при дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не влияли на частоту хромосомных аббераций и митотическую активность клеток красного костного мозга. Выявлена четкая дозовая зависимость со стороны нарушения генетического аппарата в подостром опыте (табл. 2).

Таблица 1  
Влияние полиоксипропиленполиолов на генеративную функцию и генетический аппарат белых крыс в подостром опыте под воздействием 1/10 ДЛ<sub>50</sub>

Показатели	Вещества, М ± m			
	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35	Контроль
Функциональное состояние сперматозоидов: Время подвижности (мин)	122,3 ± 4,7*	128,3 ± 3,8*	131,6 ± 2,5*	159 ± 5,8
Количество сперматозоидов (млн/мл)	9,8 ± 0,62*	10,4 ± 0,53*	12,6 ± 0,48*	18,7 ± 0,86
Количество мертвых форм (%)	8,7 ± 0,35*	9,2 ± 0,44*	7,8 ± 0,37*	4,6 ± 0,30
Осмотическая устойчивость (% NaCl)	2,2 ± 0,21*	2,5 ± 0,16*	2,3 ± 0,18*	3,50 ± 0,26
Кислотная резистентность (рН)	4,30 ± 0,15*	3,85 ± 0,29*	4,10 ± 0,30*	2,7 ± 0,19
Морфологические показатели семенников: Индекс сперматогенеза	2,50 ± 0,16*	2,40 ± 0,20*	2,45 ± 0,17*	3,80 ± 0,25
Количество сперматогоний	43,8 ± 1,60*	47,35 ± 1,83*	50,6 ± 2,14*	68,73 ± 3,10
Число канальцев с 12-ой стадией мейоза	2,10 ± 0,17*	2,30 ± 0,14*	2,52 ± 0,26*	4,10 ± 0,35
Число канальцев со слущенным эпителием	6,15 ± 0,34*	5,90 ± 0,46*	5,88 ± 0,37*	3,20 ± 0,22
Эмбриотоксическое действие: количество живых эмбрионов	7,80 ± 0,43*	8,2 ± 0,35*	7,6 ± 0,33*	10,73 ± 0,48
Количество резорбций	1,40 ± 0,15*	1,25 ± 0,13*	1,52 ± 0,14*	0,64 ± 0,09
Количество желтых тел беременности	11,7 ± 0,65	12,2 ± 0,57	11,4 ± 0,74	11,6 ± 0,66
Масса плодов (г)	3,15 ± 0,19*	9,77 ± 0,16*	3,10 ± 0,29*	3,95 ± 0,17
Масса плацент (г)	0,78 ± 0,06*	0,81 ± 0,04*	0,76 ± 0,05*	0,51 ± 0,04
Эмбриональная гибель до имплантации	20,9 ± 2,6*	18,7 ± 1,65*	17,85 ± 1,26*	5,6 ± 0,73
Эмбриональная гибель после имплантации	11,7 ± 0,82*	10,67 ± 0,54*	11,25 ± 0,63*	3,4 ± 0,44
Общая эмбриональная гибель	30,9 ± 2,4*	29,6 ± 1,65*	32,15 ± 2,10*	8,7 ± 0,66
Мутагенное действие: количество клеток с перестройками (%)	5,4 ± 0,25*	5,60 ± 0,74*	5,2 ± 0,38*	0,83 ± 0,07
Митотический индекс клеток красного костного мозга	2,15 ± 0,16*	2,25 ± 0,22	2,33 ± 0,26*	6,8 ± 0,38

Примечание: \* - различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

Таблица 2  
Влияние полиоксипропиленполиолов на хромосомный аппарат и митотическую активность клеток красного костного мозга

Вещества	Доза ДЛ <sub>50</sub>	Количество клеток с перестройкой (%)	Митотический индекс
Контроль		1,46 ± 0,15	6,8 ± 0,38
П-373-2-20	1/10	5,4 ± 0,25*	2,15 ± 0,16*
	1/100	3,2 ± 0,18*	4,10 ± 0,34*
П-5003 АЦ	1/10	5,6 ± 0,34 *	2,25 ± 0,22*
	1/100	2,8 ± 0,19*	4,30 ± 0,27*
П-294-2-35	1/10	5,2 ± 0,38*	2,33 ± 0,26
	1/100	3,1 ± 0,24*	4,45 ± 0,35*

Примечание: \* - различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

При определении доминантных летальных мутаций в половых клетках не обнаружено повышения до и постимплантационной, а также общей эмбриональной гибели у интактных самок в условиях спаривания их с самцами опытных групп, которые были токсифицированы полиоксипропиленполиолами в дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Это позволяет исключить специфическое действие полиолов на генетический аппарат.

### Выводы

Анализ изучения отдаленных последствий влияния полиоксипропиленполиолов установил наличие гонадотоксического, эмбриотоксического и мутагенного эффектов в условиях подострого эксперимента под воздействием доз 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Выявленные функциональные и морфологические изменения были

на уровне общетоксического действия, предельная доза для всех веществ составила 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, недействующая - 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Данная группа ксенобиотиков не обладает специфическим действием на генеративную функцию теплокровных животных.

### Литература

1. Бариляк И.Р. Анализ механизмов патогенного действия антидиабетических сульфаниламидов на эмбриональное развитие крыс: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Ленинград, 1967. 24с.
2. Бочков Н.П., Шрам Р.Я., Кулешов Н.П., Журков В.С. Система оценки химических веществ на мутагенность человека. Общие принципы, практические рекомендации и дальнейшие разработки. //Генетика.-1975.-№ 11 (10).- С.156-169.
3. Дыбан А.П. Раннее развитие млекопитающих. /Ленинград: Нука, 1988. - 228с.

4. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны окружающей среды. – Харьков, 2000. – 437с.
5. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. – Харьков, 2000. – 397с.
6. Котин Ф.И., Репин В.С. Методическими указаниями по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. – Москва, 1988. – 27с.
7. Методические указания по изучению гонадотоксического действия химических веществ при гигиеническом нормировании в воде водоемов. Москва, 1981.
8. Методические указания «Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования». Москва, 1978.
9. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия химических веществ при гигиеническом обосновании их ПДК в воде водных объектов. Москва, 1984.
10. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. – Москва: Медицина, 1979. – 218с.
11. Wilson I. G. Teratology principles and Techniques. //Baltimor.– 1965. P. 251-277.

### Summary

#### EFFECT OF TECHNOGENIC CHEMICAL ENVIRONMENT POLLUTORS ON THE BASE OF POLYOXIPROPILENPOLYOLES ON GENERATIVE FUNCTION AND GENETIC APPARATUS OF WARM-BLOODED ANIMALS.

Zaytseva O.V., Telegin V.A., Zhukov V.I., Antufeeva O.I., Vaschuk N.A., Moiseenko A.S., Lavrenteva O.YU.

**Key words:** polyoxipropilenpolyoles, generative function, genetic apparatus, Wistar rats.

It was investigated gonadotoxic, embriotoxic, mutagenic and teratogenic effect of polyoxipropilenpolyoles of P-373-2-20, P-5003 ATs, P-294-2-35 on the Wistar white rats. It was elicited factional and morphological shifts were at the level of general toxic action limits for test substances. In all cases limit dose was determined on the level of 1/100 DL<sub>50</sub>, uneffect - 1/1000 DL<sub>50</sub>. This group of xenobiotics has not specific action on the generative function of warm-blooded animals.

Kharkiv State Medical University, Kharkiv

*Матеріал надійшов до редакції 1.02.07.*



© Руденко С.С. Перепелиця О.О.  
УДК: 504 (477.85)

## ВИДОВА СПЕЦИФІКА НАКОПИЧЕННЯ ФТОРИДІВ РОСЛИНАМИ ЛУЧНИХ БІОЦЕНОЗІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

**Руденко С.С. Перепелиця О.О.**

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці\*

Исследовано накопление фторидов лекарственными растениями луговых биоценозов Черновицкой области. Большинство растений характеризуется нестабильным содержанием фторидов. На исследуемой территории стабильный уровень определен в 6 видах, среди которых наибольшими содержанием и интенсивностью накопления характеризуются корни *Chamerion angustifolium* L., Установлено, что корни *Matricaria perforata* Merat и надземная часть *Artemisia austriaca* Jacq. *Taraxacum officinale* Webb. Характеризуются очень низким стабильным содержанием фторидов (меньше 1 мг/кг сух. массы). Уровень фторидов у исследуемых растениях со стабильным содержанием фторидов регулируется физиологическими механизмами.

Ключові слова: рослини лучних біоценозів, фториди, накопичення, рослини-концентратори.

Серед лікарських препаратів, що використовуються у світовій медичній практиці, лікарські засоби рослинного походження складають більше 30% [9]. Застосування цих засобів залежить в першу чергу від якості рослинної сировини. До факторів, що визначають якість сировини, відносять: генотип, фази росту рослини, морфогенез, навколишнє середовище, способи переробки, забруднення тощо [16]. Буковина, яка вважається екологічно благополучним регіоном України [6], у флористичному відношенні нараховує понад 1600 судинних видів рослин, з яких 120 визнані офіційною медициною, а для 300 відома лікувальна дія [7, 15].

Перспективним є використання лікарських рослин, що є джерелами мікроелементної сировини [1, 8, 10], оскільки за рахунок дефіциту в харчовому раціоні макро- і мікроелементів, зокрема фтору у населення України спостерігається гіпофтороз [4, 5]. За даними кафедри дитячої стоматології Національного медичного університету ураження дитячого населення карієсом становить 80-100% [12]. Профілактичні заходи (штучне фторування води, молока, зубних паст тощо), не призвели до повної ліквідації негативного впливу природної фторидної недостатності на організм людини. Тому актуальним є вивчення нових профілактичних засобів рослинного походження, які володіють високоефективною дією та можливістю їх тривалого застосування.

Метою роботи є дослідження видової специфіки накопичення фторидів рослинами лучних біоценозів Чернівецької області.

Об'єктом досліджень були рослини лучних біоценозів Чернівецької області.

Ландшафтні ділянки виділялись на відстані 10 км від підприємств різного профілю та населених пунктів і 3-5 км від центральних доріг у межах 10 фізико-географічних районів області. Площа кожного з досліджуваних екотопів складала 100 м<sup>2</sup>. Ґрунтовий покрив представлений різними типами ґрунтів (дані Чернівецького філіалу інституту Укрземпроект).

Збір рослин проводився за загальноприйнятими методиками наприкінці серпня. Види рослин визначали за «Определителем высших растений Украины»

[9]. Проаналізовано 50 видів рослин лучних біоценозів, що є представниками 21 родини. Вміст фторидів у рослинах визначали потенціометричним методом із фторидселективним електродом ЭК-120101 на іоні-мері типу И-160 [14].

Відбір ґрунтових зразків проводили в шарах 0-20 см за загальноприйнятою методикою [2]. Вміст обмінних форм фторидів у ґрунті визначали потенціометричним методом з фторидселективним електродом [13] на ацетатно-амонійному буфері.

Результати аналізу свідчать (табл.1, 2), що вміст фторидів у наземній частині рослин області складає 0,15 - 7,47 мг/кг сух. маси, у коренях – 0,20–7,74 мг/кг сух. маси і є значно меншим прийнятої у країнах близького зарубіжжя норми ГДК фторидів у кормах (15 мг/кг трава - 30 мг/кг сіно) [3], що підтверджує думку окремих авторів про віднесення Чернівецької області до ендемічного регіону за гіпофторозом [5]. Середній вміст фторидів для кожного виду рослин представлено у таблиці 1 та таблиці 2.

Серед досліджуваних рослин лише 6 видів (*Leucanthemum vulgare* Lam., *Taraxacum officinale* Webb. Ex Wigg., *Agrimonia eupatoria* L., *Artemisia austriaca* Jacq., *Chamerion angustifolium* L., *Matricaria perforata* Merat) мали розмах вмісту фторидів менший ¼ верхньої межі, тобто характеризувались стабільним вмістом фторидів у всіх досліджуваних екотопах, що свідчить про їх низьку чутливість до умов зростання.

Стабільно високий вміст фторидів з верхню межу більше 3 мг/кг виявлено лише у коренях *Chamerion angustifolium* L. (табл. 2).

Стабільно низький вміст фторидів з верхню межу менше 2 мг/кг виявлено у коренях *Agrimonia eupatoria* L., *Matricaria perforata* Merat та у наземній частині *Artemisia austriaca* Jacq., *Taraxacum officinale* Webb. Ex Wigg., *Leucanthemum vulgare* Lam., причому у коренях *Matricaria perforata* Merat та у наземній частині *Artemisia austriaca* Jacq. і *Taraxacum officinale* Webb. вміст фторидів становить менше 1 мг/кг (табл. 2).

Таблиця 1  
Накопичення фторидів наземною частиною рослин лучних екоотопів Чернівецької області

№ з/п	Латинська назва виду	Межі вмісту фторидів, мг/кг сух.маси	Середній вміст фторидів, мг/кг сух.маси
1	<i>Astragalus glycyphyllos</i> L.	0,95-2,43	1,69±0,523
2	<i>Heracleum sibiricum</i> L.	0,37-1,74	1,06±0,484
3	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall	0,46-1,34	0,90±0,311
4	<i>Carlina cirsioides</i> K.	0,62-2,22	1,66±0,301
5	<i>Verbena officinalis</i> L.	0,23-0,47	0,35±0,085
6	<i>Rorippa sylvestris</i> (L.)	0,39-0,98	0,69±0,208
7	<i>Centaurea jacea</i> L.	0,18-1,90	0,94±0,093
8	<i>Centaurea diffusa</i> Lam.	0,77-1,19	0,98±0,148
9	<i>Coronilla varia</i> L.	0,53-2,03	1,28±0,533
10	<i>Berteroa incana</i> L.DC.	0,26-1,20	0,69±0,158
11	<i>Polygonum aviculare</i> L.	0,46-1,85	1,03±0,149
12	<i>Achillea millefolium</i> L.	0,40-0,85	0,62±0,029
13	<i>Campanula persicifolia</i> L.	0,81-2,75	1,78±0,685
14	<i>Verbascum thapsus</i> L.	1,16-3,98	2,19±0,517
15	<i>Hypericum perforatum</i> L.	0,40-0,74	0,57±0,123
16	<i>Erigeron Canadensis</i> L.	0,33-1,70	0,86±0,150
17	<i>Trifolium pratense</i> L.	0,76-1,53	1,13±0,053
18	<i>Trifolium arvense</i> L.	0,59-3,87	2,23±1,161
19	<i>Leucanthemum vulgare</i> Lam.	1,09-1,354	1,22±0,093
20	<i>Urtica urens</i> L.	0,45-1,98	1,30±0,481
21	<i>Taraxacum officinale</i> Webb. Ex Wigg	0,83-0,88	0,86±0,017
22	<i>Lavatera thuringiaca</i> L.	0,30-1,61	0,95±0,464
23	<i>Lotus arvensis</i> Pers.	1,11-2,80	1,61±0,199
24	<i>Linaria vulgaris</i> Mill.	0,25-2,34	1,23±0,153
25	<i>Eryngium campestre</i> L.	0,60-2,57	1,58±0,696
26	<i>Euphorbia cyparissias</i> L.	1,09-1,67	1,30±0,106
27	<i>Daucus carota</i> L.	0,33-0,97	0,64±0,055
28	<i>Mentha arvensis</i> L.	0,34-0,74	0,51±0,043
28	<i>Xanthium strumarium</i> L.	0,18-1,57	1,03±0,222
30	<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	0,29-0,94	0,723±0,075
31	<i>Clinopodium vulgare</i> L.	0,78-1,99	1,39±0,428
32	<i>Plantago major</i> L.	0,52-1,01	0,72±0,053
33	<i>Plantago lanceolata</i> L.	0,70-7,47	2,69±0,805
34	<i>Artemisia austriaca</i> Jacq.	0,37-0,40	0,39±0,006
35	<i>Artemisia absinthium</i> L.	0,38-0,73	0,57±0,058
36	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	0,43-0,69	0,53±0,048
37	<i>Artemisia annua</i> L.	0,15-1,88	1,01±0,609
38	<i>Matricaria perforata</i> Merat	0,19-0,85	0,44±0,077
39	<i>Echium vulgare</i> L.	1,47-2,05	1,77±0,097
40	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L.	0,64-1,24	0,94±0,213
41	<i>Stenactis annua</i> Nees	0,68-0,96	0,84±0,048
42	<i>Prunella vulgaris</i> L.	0,27-0,93	0,55±0,069
43	<i>Chamerion angustifolium</i> (L.) Halub	1,05-1,36	1,25±0,058
44	<i>Equisetum arvense</i> L.	0,22-0,98	0,69±0,087
45	<i>Cichlorium intybus</i> L.	0,41-0,86	0,63±0,030
46	<i>Stachys palustris</i> L.	0,42-1,07	0,60±0,079
47	<i>Bidens tripartite</i> L.	1,16-2,21	1,76±0,180
48	<i>Stachys germanica</i> L.	0,23-0,67	0,45±0,155
49	<i>Salvia verticillata</i> L.	0,60-1,24	0,92±0,226
50	<i>Rumex acetosa</i> L.	0,97-2,40	1,50±0,261

Серед досліджуваних видів зі стабільним вмістом фторидів найбільший середній вміст фторидів встановлено у коренях *Chamerion angustifolium* L. та наземній частині *Leucanthemum vulgare* Lam., що складає, відповідно, 2,98±0,111 та 1,22±0,093 мг/кг сух. маси. Найменше значення середнього вмісту виявлено у коренях *Matricaria perforata* Merat, що складає 0,54±0,014 мг/кг

сух. маси та в наземній частині *Artemisia austriaca* - 0,39±0,006 мг/кг сух. маси. Отже, поглинання фторидів різними видами рослин значно коливається.

Для оцінки накопичення фторидів досліджуваною групою рослин проведено розрахунок коефіцієнтів накопичення (КН) та середніх КН фторидів для кожного досліджуваного виду.

Таблиця 2  
Накопичення фторидів коренями рослин лучних екотопів Чернівецької області

№ з/п	Латинська назва виду	Межі вмісту фторидів, мг/кг сух.маси	Середній вміст фторидів, мг/кг сух.маси
1	<i>Verbena officinalis</i> L.	0,20-1,00	0,60±0,284
2	<i>Centaurea jacea</i> L.	0,54-2,63	1,55±0,175
3	<i>Polygonum aviculare</i> L.	1,09-2,35	1,72±0,448
4	<i>Achillea millefolium</i> L.	0,89-1,60	1,15±0,130
5	<i>Verbascum thapsus</i> L.	0,50-3,52	2,01±1,068
6	<i>Hypericum Perforatum</i> L.	0,20-0,54	0,37±0,117
7	<i>Eryngium campestre</i> L.	0,23-0,86	0,55±0,220
8	<i>Daucus carota</i> L.	0,59-1,65	1,02±0,185
9	<i>Mentha arvensis</i> L.	0,42-0,79	0,60±0,037
10	<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	1,44-1,78	1,60±0,044
11	<i>Plantago major</i> L.	1,28-3,16	1,94±0,354
12	<i>Plantago lanceolata</i> L.	1,27-7,74	4,29±0,543
13	<i>Artemisia austriaca</i> Jacq.	1,02-1,58	1,30±0,197
14	<i>Artemisia absinthium</i> L.	0,32-0,70	0,58±0,043
15	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	0,56-1,00	0,77±0,043
16	<i>Matricaria perforata</i> Merat	0,50-0,58	0,54±0,014
17	<i>Echium vulgare</i> L.	0,61-1,87	1,12±0,221
18	<i>Chamerion angustifolium</i> (L.) Halub.	2,83-3,14	2,98±0,111
19	<i>Cichlorium intybus</i> L.	0,55-0,92	0,68±0,068
20	<i>Bidens tripartite</i> L.	1,16-2,07	1,46±0,174
21	<i>Stachys germanica</i> L.	0,68-2,38	1,53±0,601
22	<i>Rumex acetosa</i> L.	0,60-3,17	1,54±0,089

Серед рослин зі стабільним вмістом фторидів лише *Chamerion angustifolium* L. (корінь) в усіх місцях зростання має КН > 1 (рис.1), що вказує на його здатність до концентрування фторидів. Середній КН є найбільшим для цього виду і складає 2,30±0,849. При цьому на ґрунтах з більшим вмістом фторидів (2,86 мг/кг) він поглинає менше (КН = 1,1), на ґрунтах з меншим вмістом (0,82 мг/кг) – більше (КН = 3,5). Широкий діапазон значень КН для *Chamerion angustifolium* L. свідчить про фізіологічну регуляцію поглинання фторидів для підтримки їх стабільного вмісту в коренях рослини.

Серед рослин зі стабільним вмістом фторидів КН <1 виявився у коренях *Matricaria perforata* Merat та

наземній частині *Artemisia austriaca* (рис. 1). Середній КН для цих видів становить, відповідно, 0,47±0,084 та 0,33±0,135. Низький рівень фторидів підтримується внаслідок фізіологічних механізмів регуляції рослинами інтенсивності поглинання.

Решта досліджуваних видів мають широкий розкид значень коефіцієнта накопичення (рис. 1). Ця група рослин зростала на ґрунтах з різним вмістом фторидів, підтримуючи при цьому їх стабільний рівень, що пояснюється, ймовірно, фізіологічними механізмами регуляції інтенсивності накопичення.

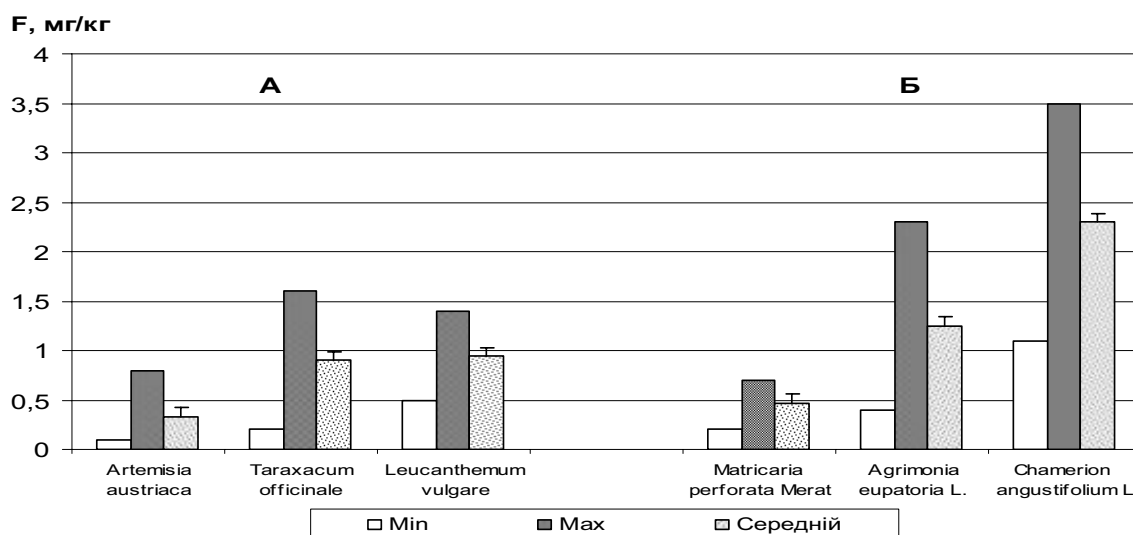


Рис. Коефіцієнти накопичення фторидів наземною частиною (А) та коренями (Б) рослин зі стабільним вмістом фторидів.

Отже, переважна більшість досліджуваних видів рослин Чернівецької області характеризується нестабільним вмістом фторидів. Стабільний рівень виявлено у 6 видів, серед яких найбільшими вмістом та інтенсивністю накопичення характеризується *Chamerion*

*angustifolium* L., який може бути використаний як рослина-концентратор у медичній практиці для профілактики карієсу. Рівень фторидів у досліджуваних рослинах зі стабільним вмістом фторидів регулюється фізіологічними механізмами.

Одержані дані можуть бути використані для розробки науково обґрунтованого підходу до створення засобів рослинного походження з метою профілактики карієсу.

### Література

1. Аникина Е.В. Физико-химическая характеристика экстрактов из некоторых видов лекарственных растений как пищевых добавок // Растительные ресурсы. – 1996. – Т.32, № 4. – С. 30-36.
2. Аринушкина Е.В. Руководство по химическому анализу почв. -М.: Изд-во МГУ, 1970. -388 с.
3. Барановський А.З. Панкрутська Л.І. Накоплення фтора в біологічних об'єктах при довготривалому застосуванні фосфорних добрив на торф'яно-болотних ґрунтах // Агрохімія. – 1992. - № 12. – С. 27.
4. Быстрых В.В., Боев В.М., Перепелкин С.В. Вопросы оценки риска формирования фторзависимых микроэлементозов // Гигиена и санитария. - 2002. - № 6. -С.64-65.
5. Ванханен В.В., Чижевський І.В., Ванханен В. Д. и др.. Фторпрофилактика кариеса зубов в различных биогеохимических регионах Украины. // Лікарська справа. - 1997. -№ 3. – С. 17-20.
6. Волошин О.І., Пішак В.П. Оздоровчі ресурси Буковини: стан та перспективи розвитку / Матеріали ІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю (Чернівці, 6-7 жовтня 2005 р). – Чернівці, 2005. – С. 5-8.
7. Деревенко Т.О., Смолінська М.О. Фіторесурси *Staphylea pinnata* L на території Буковини і перспективи їх використання // Матеріали ІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю (Чернівці, 6-7 жовтня 2005 р). – Чернівці, 2005. – С. 85-87.
8. Ловкова М.Я., Соколова С.М., Бузук Г.Н., Тютюкин Ю.В. Избирательное накопление элементов лекарственными растениями // Доклады РАН. – 1999. – Т. 369, № 1. – С. 141-144.
9. Мусієнко М.М., Косик О.І. Вплив свинцю на еколого-фізіологічні показники рослин // Вісник Київського національного університету ім. Т.Шевченка. Серія: Біологія. Вип. 36-37. –2002.- С. 37-40.
10. Определитель высших растений Украины / Д.Н.Доброчаева, М.И.Котов, Ю.Н.Прокудин и др.; Редакт.: Ю.Н.Прокудин (отв. ред.) и др. - К.: Наукова думка, 1999. – 548с.
11. Попов А.И., Шпанько Д.Н. Влияние почвы на формирование элементного состава официального сырья *Vaccinium myrtillus* L. // Растительные ресурсы. – 1998. – Т. 34, № 3. – С. 35-44.
12. Сердюк А.М., Гуліч М.П. Політика в галузі харчування населення - головний пріоритет держави // Довідки і здоров'я. - 2002 - № 3. -С. 50-53.
13. Сергиенко Л.И. Методика определения подвижного фтора в почве. – Гігієна і санітарія. – 1989. - № 12. – С. 53-54.
14. Сийрде А., Луйга П. Определение фторидов в растениях при помощи фторидселективного электрода // Известия АН Эстонской ССР. - 1978. - Т.27, №1. – С. 2-6.
15. Фуштей В.В. Досвід роботи Буковинського медичного фітоцентру «Горицвіт»/ Матер. ІІ наук-практ конф з міжнародн участю (Чернівці, 6-7 жовтня 2005 року).- Чернівці, 2005. – С. 132-134.
16. Mathe Akos, Franz Chlodwig. Good agricultural practice and the quality of phytomedicines //J. Herbs. Spices and Med. Plants. – 1999. – 6, N 3. – С. 101-105.

### Summary

#### FLUORIDE ACCUMULATION BY HERBAL PLANTS OF MEADOW BIOCENOSIS IN CHERNIVETSKI REGION

Rudenko S.S., Perepelicya O.O.

**Key words:** fluoride, herbal plants, of meadow biocenosis, accumulation.

Fluoride accumulation by herbal plants of meadow biocenosis in chernivetski region has been investigated. The majority of plants is characterized by unstable fluoride contents. On the territory under study the stable level has been defined in 6 species among which the roots of *Chamerion angustifolium* L. are characterized by the biggest contents and intensity of accumulation. The roots of *Matricaria perforata* Merat and the part above the ground of *Artemisia austriaca* Jacq. And *Taraxacum officinale* Webb are characterized by low stable fluoride contents (less than 1 mg/kg of dry mass). Fluoride level in the examined plants with stable fluoride contents has been regulated by the physiologically bixed mechanisms.

Chernivciy National University,

Bukovina State Medical University, Chernivciy

Матеріал надійшов до редакції 24.01.07.