

генной интоксикации // Дорохин К.М., Спас В.В. // Анестезиология и реаниматология, 1994, - №1, с. 56-60.

8. Клименко Ю.А. Патогенетичне значення порушення метал-металобілкових систем в розвитку ендогенної інтоксикації / Клименко А.О. // Шпитальна хірургія. - 2007. - №3. - С.30-33.

9. Selligman P.A. Symphocyte prolefection in controlled by bont iron availfbylity and regulation of iron uptake pathwass // Selligman P.A. Kovar J. Qelfad E> // Patobill.- 1992. V/60 №1.- p.19-26.

10. Казаков Л.М. Имунитет при дефиците железа // Казакова Л.М., Макрушин И.М. // Педиатрия. - 1992. - №10-12, с. 71-73.

11. Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов. / Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. – М.: издательство КМК, 2000.- с.537.

12. Shankar A.N. Zinc and immune fumction: the biological basis of altered resistance to infection / Shankar A.N., Prasad A S – Am yClin Nutr. – 1998. - Vol. 68. – P. 447-463.

*Клименко Ю.А., Клименко А.О.*

#### **Значення порушення метал-металобілкового гомеостазу заліза в формуванні патогенезу гострого експериментального перитоніту**

Кафедра хірургії №2 з курсом кардіохірургії

Кафедра біологічної і медичної хімії

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** В експерименті на 90 беспородних крысах весом 180-200г в патогенезі гострого експериментального перитоніту на фоні

розвитку конфлікту між організмом живих тварин і агресією бактеріальної флори встановлено важливу роль у формуванні інтенсифікації едотоксикозу порушення метал-металобілкового гомеостазу, що супроводжується наростанням концентрації сироваткового заліза і зниженням вмісту залізо-зв'язуючого білка трансферину, як показателя неспецифічної резистентності організму до інфекції.

**Ключові слова:** перитоніт, залізо, трансферин, ендогенна інтоксикація.

*Yu.A. Klymenko, A.O. Klymenko*

#### **The Role of Metal-and-Protein Disorder of Iron Homeostasis in the Development of Acute Experimental Pancreatitis**

Department of Surgery No.2 with the Course on Cardiology

Department of Biological and Medicinal Chemistry

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, Yura-Qwerty@rambler.ru

**Abstract.** In experiment on 90 mongrel rats weighting 180-200 g with acute experimental pancreatitis there was found an important role of metal and protein homeostasis disorder on the background of organism and bacterial flora conflict. This changes were accompanied by serum iron increase and iron-binding protein transferrin decrease as a sign of immune resistance to infection.

**Keywords:** peritonitis, iron, transferrin, endogenous intoxication.

Надійшла 01.10.2015 року.

УДК 616.12-008.331.1-084-085

*Левченко В.А., Свистун І.І.*

#### **Судини як орган-мішень протигіпертензивної терапії в умовах антропогенного впливу важких металів**

Івано-Франківський національний медичний університет

e-mail: ivankasvystun@gmail.com

За даними журналу Lancet (2014) нині в світі хворіє на артеріальну гіпертензію (АГ) 1 млрд. населення, при цьому кількість хворих щорічно зростає на 9,4 млн. чоловік. В Україні ситуація з АГ є також складною, за даними офіційної статистики МОЗ, на початку 2011 року в Україні було зареєстровано більше 12 млн. хворих на АГ, що складало третину дорослого населення. Значний внесок в поширеність АГ здійснюють “стандартні” фактори серцево-судинних ризиків – гіперхолестеринемія, надмірна маса тіла, тютюнопаління, цукровий діабет [28]. Однак практикуючі лікарі при обстеженні і призначенні лікування хворим на АГ ще не звертають належної уваги на характер праці пацієнта, екологічний стан території, де він проживає, шкідливі звички – тютюнопаління, надмірне вживання алкоголю [14, 19, 20]. Сучасний лікар часто недооцінює роль антропогенного забруднення довкілля у формуванні зросту захворюваності, раптової смерті в даному регіоні. В Україні щорічно викидається в атмосферу більше 11 млн. тонн токсичних хімічних сполук, так на одного жителя країни в середньому щорічно припадає близько 300 кг шкідливих техногенних речовин [7, 21]. Одним із найпоширеніших і небезпечних забруднювачів довкілля вважають викиди важких металів об'єктами промислового виробництва, особливо, вугільної енергетики. Підвищений вміст ксенобіотиків у повітрі, продуктах харчування, можуть створювати особливу загрозу для населення, яке проживає на територіях поблизу потужного енергетичного об'єкту. Мішенню масивної хімічної агресії техногенного походження стає оточуюче довкілля, мешканці індустриальних центрів, працівники промислових підприємств тощо [1, 12].

Складність визначення наслідків впливу важких металів на рівень захворюваності полягає в наступному – це трива-

лий латентний період, розтягнута в часі “відповідь” організму на дію токсикантів. При цьому причини токсичного впливу не завжди легко виявляються і можуть мати невизначену послідовність несприятливих подій.

Дослідженнями проведеними в останні роки, встановлено прямий лінійний зв'язок між тривалим антропогенним впливом і зростом захворюваності населення, розладами механізмів адаптації [8, 14]. Нині відомо, що в промислово розвинутих та екологічно небезпечних регіонах багатьох країн світу відзначається суттєве зростання серцево-судинної патології та її ускладнень [12, 16]. Аналогічна ситуація спостерігається в Україні, так дослідженнями Д.Д. Зербіно, Т.Н. Соломенчук (2010) доведена залежність між частотою раптової смерті при хронічній серцевій недостатності та індексом індустріалізації регіону – найвищі показники виявлялись в областях із потужним промисловим потенціалом, а також в екологічно небезпечних районах [3, 12, 17]. Також встановлено поширення АГ серед осіб, які хронічно піддаються впливу ксенобіотиків у процесі своєї професійної діяльності, як серед чоловіків, так і жінок [19].

На підставі експериментальних та клінічних досліджень доведена участь надлишку кадмію, свинцю, сурми, кобальту і цинку в патогенезі первинної артеріальної гіпертензії [23, 31].

Важкі метали промислового виробництва акумулюють в ґрунтах, рослинах, організмі тварин і людей, формують на початку субклінічні неспецифічні патологічні зміни в різних органах-мішенях, пізніше – розгорнуту клінічну симптоматику, насамперед, через генералізоване ураження судин [11, 17].

В даний час доведена участь важких металів (свинцю, алюмінію, кадмію, ртуті) у формуванні АГ, через вплив на

лімбіко-ретикулярну формацію, гіпоталамус, судиноруховий центр, а також на баро- та хеморецептори судинної стінки [1, 13]. Важкі метали, потрапляючи до гемоциркуляції беруть участь у формуванні ендотеліальної дисфункції, яку нині розглядають як початкову ланку виникнення ангіопатій, артеріо- і атеросклерозу, які, в свою чергу, сприяють розвитку раптової серцевої смерті у молодих людей, АГ, розладам мозкового та периферичного кровообігу тощо [2, 6, 11]. Встановлено, що важкі метали контактуючи з ендотелієм, викликають на початку набряк інтими, а після тривалої хімічної агресії ушкодження ендотеліоцитів, аутоімунні запальні реакції. Сполуки важких металів акумулюють в тканинах, порушують внутрішньоклітинний метаболізм, функції органів-мішеней [14].

Клітини в вогнищі запалення синтезують велику кількість цитокінів. Найважливіші прозапальні цитокіни ІЛ-1 і фактор некрозу пухлини -  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), викликають утворення на внутрішній оболонці судин вогнищ адгезії, стимулюють синтез і виділення лейкоцитами та ендотеліоцитами інших прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-16 та інших), і тим самим активують клітини на продукцію медіаторів запалення. Цитокіни здійснюють зв'язок між ендокринною, нервовою, кровотворною та імунною системами, втягуючи їх у формування комплексної захисної реакції організму на дію ксенобіотиків [11]. Цитокіни здатні стимулювати синтез ендотеліну І, який відіграє важливу роль в патогенезі АГ, хронічної серцевої недостатності, а також провокувати впливати на хемо- та барорецептори [6, 24].

Крім того, прозапальні цитокіни індукують молекули міжклітинної адгезії та хемокіни, білки гострої фази запалення [22]. Встановлено, що активація імунізапальних процесів і експресія цитокінів також може бути обумовлена гіперактивністю симпат-адреналової системи [30].

В основі формування патохімічних механізмів токсичної дії важких металів на живий організм лежать інгібіція активності ферментів внаслідок блокування сульфгідрильних груп, до яких метали мають високу спорідненість. Важливе місце в цьому механізмі посідають реакції перекисного окислення і не лише ліпідів клітинних мембран, а й ліпопротеїдів сироватки, які, в свою чергу, стають субстратами ланцюгових вільнорадикальних реакцій [5]. Тому у виникненні змін в судинах при ІХС та АГ важлива роль належить інтенсифікації процесів ПОЛ [9], продукти якого сприяють структурній модифікації клітинних мембран з наступним ремоделюванням міокарду, артерій [10].

Негативний вплив факторів навколишнього середовища на організм (тютюновий дим, забруднення повітря викидами транспорту і промислових підприємств, радіаційне і ультрафіолетове випромінювання, ксенобіотики і супроводжується збільшенням утворення вільних радикалів.

Крім того, надлишок катехоламінів, ФНП- $\alpha$ , що синтезується активованими нейтрофілами, можуть індукувати оксидативний стрес [24, 25, 27].

Надмірна активація перекисного окислення ліпідів з утворенням вільних радикалів запускає генералізоване цитотоксичне ураження ендотелію, міокарду, нирок та інших тканин [10].

Надмірний процес перекисного окислення ліпідів збільшує проникливість мембран для іонів кальцію, призводить до хронічного енергетичного дефіциту. Одночасно в цитоплазму надходять іони кальцію, надлишок яких сприяє ушкодженню клітинних структур [13].

Таким чином, враховуючи особливості і наслідки впливу важких металів на судинну стінку артерій, участь у формуванні серцево-судинної патології, зокрема артеріальної гіпертензії, виникає питання щодо потреби застосування під час лікування АГ лікарських засобів із плейотропними ефектами. Тобто середників, які, окрім гіпотензивної дії, позитивно впливали б на метаболізм, структурні зміни в судинній стінці, мали протизапальний та дезагрегантний та інші

ефекти, які здатні зменшити вплив ксенобіотиків на судини і міокард.

Тому в зоні техногенного забруднення доречним є при лікуванні АГ призначати хворим комбіновану гіпотензивну терапію з урахуванням впливу важких металів на стінки артерій. На нашу думку, доречним було б застосування інгібітора АПФ з високоліпофільними властивостями, блокатора кальцієвих каналів і препарату із групи статинів. Зокрема, можна було б рекомендувати зофеноприл, амлодипін і аторвастатин.

Зофеноприл, окрім тривалого гіпотензивного ефекту, має високий кардіо- і вазопротекторний ефект [15,29]. Тільки сульфгідрильний інгібітор АПФ зофеноприл суттєво гальмує окислення ліпопротеїдів низької щільності у плазмі крові і знижує вміст вільних радикалів кисню в плазмі і клітинах [26]. Серед відомих блокаторів кальцієвих каналів ми рекомендуємо перевірений часом амлодипін. А от для зменшення процесів ендovasкулярного запалення було б слушним призначення аторвастатину, який, окрім гіполіпідемічного ефекту, має протизапальну дію, також виступає як антиоксидант, дезагрегант і деякою мірою як інгібітор АПФ [4,18].

Таким чином, з метою органопroteкції, захисту судинної стінки, хворим на АГ в зоні техногенного забруднення доцільно призначення подібного поєднання названих лікарських засобів було б доречним.

### Література

1. Агаджанян Н. А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н. А. Агаджанян - М.: КМК, 2001. - 83 с.
2. Бакиров А.Б. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии / А.Б. Бакиров, Э.Х. Ахметзянова // Медико-экологические проблемы работающих. - 2006. - №1. - С.42-47
3. Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. - 2004. - № 5 (2). - С. 77-78.
4. Билоткач А. Статины - "за и против" / А. Билоткач. // Здоров'я України. - 2007. - №7. - С. 9.
5. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз / Ю.И. Губский // Лікування та діагностика. - 2001. - № 4. - С. 8-13
6. Дейнека С. Є. Цитоморфологічні зміни в культурах клітин за токсичного впливу сполук металів / С. Є. Дейнека, І. С. Давиденко // Буковин. мед. вісн. - 2001. - № 3-4. - С. 147-149
7. Демченко В.Ф. Опыт биомониторинга профессиональной экспозиции тяжелых металлов свинца и кадмия / В.Ф. Демченко, Л.Г. Александрова, И.Н. Андрусишина и др. // Гигиена труда. - 2001. - Вып. 32. - С. 230-236.
8. Доршакова Н. В. Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Карелии / Н. В. Доршакова - Петрозаводск: ПетрГУ, 1997- 207 с.
9. Закирова Н.Э. Клинико-функциональные и биохимические детерминанты острого коронарного синдрома. / Н.Э. Закирова //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - №3(2). - С.53-58.
10. Закирова А.Н. Ремоделирование левого желудочка и уровень провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда / А.Н. Закирова, А.Р. Мухамедрахимова, Н.Э. Закирова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. №3(4). - С. 170-171.
11. Зербіно Д.Д. Патоморфологічні варіанти змін інтими аорти та артерій: термінологія і суть / Д.Д. Зербіно // Лікарська справа. - 1993. - № 9. - С. 3-6
12. Зербіно Д.Д. Екологічна концепція розвитку гострої коронарної патології в молодих осіб: епідеміологічні аргументи/ Д.Д. Зербіно, Т.М. Соломенчук// Ліки України- 2010. - №10(1). - С. 49-56
13. Меерсон Ф. 3. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. 3. Меерсон, М. Г. Пшенникова. - М.: Медицина, 1988.- 256 с.
14. Монаенкова А.М. Влияние неблагоприятных профессионально-производственных факторов на сердечно-сосудистую систему / А.М. Монаенкова // Профессиональные заболевания- М.: Медицина, 1996. - Т.2. - С.404-424
15. Преображенский Д. В. Зофеноприл - кардиопротективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии / Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Скавронская Т.

В., Маренич А. В., Колпакова Е. В. // Российский кардиол. журнал. – 2006. № 1 – С. 87–94.

16. Семенов А.В. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста, имевших контакт с ксенобиотиками / А.В. Семенов, Н.В. Антипов, О.Г. Кузнецов, В.А. Цыганков // Арх. клин. и эксперим. медицины. – 1997. – Т. 6, № 2. – С. 161–165

17. Сердюк А.М. Навколишнє середовище і здоров'я населення України / А.М. Сердюк // Довкілля та здоров'я. – 1998. – № 4 (7). – С. 2–6

18. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та застосування статинів у світлі нових досліджень та рекомендацій / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – №2 (40). – С.23–31..

19. Соломенчук Т.М. Артеріальна гіпертензія у жінок, які працювали в тривалому контакті із сполуками свинцю / Т.М. Соломенчук // Доп. НАН України. – 1995. № 8– С. 141–143

20. Трахтенберг І.М. Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспекти / І.М. Трахтенберг, І.С. Чекман, В.О. Линник (і ін.) // Вісн. НАН України. – 2013. – № 6. – С. 41–20

21. Шувар І. А. Екологічні аспекти формування агроценозів у зоні впливу Бурштинської ТЕС/ І.А. Шувар, А.І. Шувар // VIII Международная научно-практическая конференция «Спецпроект: анализ научных исследований» (30–31 мая 2013г.). – Львів. – 2013. – С. 132–133.

22. Bachetti G. The Dynamic balance between heart function and immune activation / G. Bachetti, R. Ferrari // Eur. Heart. 1998; 19:681–682.

23. Beevers D.G. Blood-lead and cadmium in human hypertension / D.G. Beevers, J.K. Cruickshank, W.B. Yeoman et al. // J. Envi-

ron. Pathol. Toxicol. – 1980. – Vol. 4 (2–3). – P. 251–260.

24. Braily G. Cytokine- induced free radicals and their roles in myocardial disfunction / G. Braily, P. Dorleans- Juste // Cardiovasc Res. – 1999. – Vol. 42. – P. 576–577.

25. Colucci W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure / W.S. Colucci // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 7059–7064.

26. Giusti A. Comparison of the efficacy of zofenopril or enalapril in patients with mild to moderate hypertension. / A. Giusti, M. Bertolotti, S. Llabres et al. // Amer. J. Hypertension. – 1999. – № 12 (4 part 2). – P. 16–28.

27. Kelly R.A. Cytokines and cardiac contractive function / R.A. Kelly, T.W. Smith // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 778–781.

28. Koleva M. Risk factors arterial hypertension and ischemic heart disease in workers from carbamide production / M. Koleva, T. Kuneva, E. Arabadzhyska et al // Scr. sci. med. –1997. – Vol. 29, Suppl. 3. – P. 119 – 123..

29. Malacco E. Once-daily zofenopril provides 24-hour ambulatory blood pressures control in hypertensive patients aged under 65 years / E. Malacco, A. Giusti // Amer. J. Hypertension. – 1998. – № 11 (4 part 2). – P. 70.

30. Mann D.I. Basic mechanisms in congestive heart failure recognizing the role proinflammatory cytokines / D.I. Mann, J.B. Vonng // Chest. – 1999. – Vol. 105 –P. 97–904.

31. Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis/ S. Tubek // Biol. Trace Elem. Res. – 2006. – Vol. 114, № 1–3. – P. 1–5.

Надійшла 05.10.2015 року.

УДК: 616.441-008.64+616-092.9+543.272.3+546.15+546.23

*Николишин Л.В., Воронич-Семченко Н.М., Воронич С.М., Сторожук Н.С.*

## **Ефективність застосування мікроелементів, антиоксидантів та донаторів оксиду азоту для корекції показників NO-синтазної системи у міокарді щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією на тлі комбінованого дефіциту йоду й селену**

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, м. Івано-Франківськ, Україна

e-mail: voronich@meta.ua

**Резюме.** У статті проаналізовано показники NO-синтазної системи у міокарді щурів із йодною депривацією на тлі комбінованого дефіциту йоду й селену та за умов корекції мікроелементозу препаратами йоду (йодид калію); йоду та селену (йодид калію, селен активний); йоду, селену, антиоксидантами, донаторами NO (йодид калію, селен активний,  $\alpha$ -токоферолу ацетат, L-аргініну гідрохлорид). Виявлено, що розвиток гіпотиреоїдної дисфункції супроводжується пригніченням NO-синтазної системи у міокарді, головним чином, за рахунок індукції NOS. Позитивний вплив на метаболізм оксиду азоту справляє йодид калію та селен активний, що може бути наслідком відновлення функціональної здатності щитоподібної залози. Введення тваринам  $\alpha$ -токоферолу ацетату та L-аргініну гідрохлориду супроводжується зростанням активності конститутивної NOS. Порівняльний аналіз результатів експериментального дослідження можливостей корекції гіпотиреоїдної дисфункції на тлі мікроелементного дисбалансу йодидом калію, одночасним введенням селену та йодиду калію, залучення до схем корекції  $\alpha$ -токоферолу ацетату та L-аргініну гідрохлориду підтверджує важливість індивідуального підходу до профілактики та корекції проявів тиреоїдної патології.

**Ключові слова:** йододефіцит, селенодефіцит, NO-синтазна система, серцево-судинна система.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Зважаючи на значну поширеність серцево-судинних захворювань в ендемічних регіонах, представляє науковий інтерес дослідження показників NO-синтазної системи та можливості залучення донаторів оксиду азоту (NO) до профілактики асоційованих із зобом захворювань [3, 4]. Факторами

ризиком кардіологічної патології за умов гіпотиреоїдної дисфункції (ГД) виступає розвиток вторинної дисліпідемії [5, 8, 10]. Проте дані щодо змін в системі NO за умов ГД є обмеженими [6]. У той же час NO належить до активних форм кисню та являється потужним, найбільш регульованим ендogenous антиоксидантом, що знижує продукцію вільних радикалів, які стимулюють оксидативний стрес, головним чином, шляхом пригнічення фактора NF- $\kappa$ B та диметиларгініну [9, 14, 15]. Суттєві зміни в системі метаболізму NO можуть доповнювати ланку патогенезу порушень з боку серцево-судинної системи при ГД.

**Мета дослідження.** Вивчити зміни показників NO-синтазної системи у міокарді щурів із ГД за умов йодної депривації, комбінованого дефіциту йоду й селену та з'ясувати ефективність застосування мікроелементів, антиоксидантів і донаторів NO.

### **Матеріал і методи дослідження**

Дослідження проводили на 150 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 150–180 г. Тварини були розділені на такі дослідні групи: щури із ГД на тлі йододефіциту (ГД<sub>і</sub>, 1-ша дослідна група – група для порівняння); щури із ГД на тлі комбінованого дефіциту йоду та селену (ГД<sub>і+с</sub>, 2-га дослідна група); тварини із ГД на тлі комбінованого дефіциту йоду та селену, які одержували: препарати йоду (3-тя дослідна група); препарати йоду та селену (4-та дослідна група); препарати йоду, селену, антиоксиданти, донатори NO (5-та дослідна група). Контрольну групу склали 30 інтактних тварин, яких утримували в умовах стандартного харчового