

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ**

РЯБУШКО Микола Миколайович

УДК 615.246.2:546.16

**ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ПРИРОДНОГО СОРБЕНТУ ТА АНТИОКСИДАНТІВ
ПРИ ТРИВАЛОМУ НАДХОДЖЕННІ
В ОРГАНІЗМ ФТОРИДІВ
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.03.05 – фармакологія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2002

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії (м. Полтава) Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Бобирьов Віктор Миколайович**, Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава), завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук **Літвінова Надія Володимирівна**, головний науковий співробітник відділу біохімічної фармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України; доктор медичних наук, професор **Лук'яничук Віктор Дмитрович**, Луганський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології.

Провідна установа: Одеський державний медичний університет МОЗ України
(м. Одеса), кафедра загальної та клінічної фармакології

Захист відбудеться “23” травня 2002 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при Інституті фармакології та токсикології АМН України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фармакології та токсикології АМН України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

Автореферат розісланий: “20” квітня 2002 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
Д 26.550.01
кандидат біологічних наук

І.В.Данова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Порушення екологічної рівноваги в навколишньому середовищі, обумовлене забрудненням довкілля продуктами побутової та виробничої хімії, відіграє істотну роль безпосередньо у поширенні серцево-судинної патології (Ю.И.Губский и соавт., 1993; И.М.Трахтенберг, 1997; И.Р.Алексеенко, Л.В.Кейсевич, 1997; В.М.Коваленко, 2000; Є.Л.Левицький, 2001; O.Pelkonen, 1997). Масштаби сучасного виробництва хімічних речовин, чільне місце серед яких займають поліферментні яди – фториди, сьогодні перевершують потенціал біосферної екосистеми і створюють реальну загрозу для здоров'я населення (А.М.Сердюк, 1996; Н.П.Вашкулат, 1998; О.И. Попов и соавт., 2000; И.М.Трахтенберг, 2000; J.W. Vauden et.al., 1992). На кінець ХХ століття травми і отруєння, що відносяться до категорії екологічних хвороб вийшли на друге місце за смертністю населення в країнах СНД після серцево-судинних захворювань і становлять основну причину смерті людей працездатного віку (Е.А.Лужников и соавт., 1999).

Дані літератури свідчать про істотні зміни з боку серцево-судинної системи під впливом хронічної інтоксикації фтормісткими сполуками, однак ефективних методів лікування та профілактики кардіогемодинамічних та метаболічних порушень не існує. Дослідження останнього десятиліття довели важливість вільнорадикального перекисного окислення (ВРПО) ліпідів у патогенезі порушень центральної та периферичної гемодинаміки (И.Д.Елюбаева и соавт., 1998; О.М.Иванова, 1998; В.А.Тутельян и соавт., 2001), в тому числі і при хронічній інтоксикації організму токсинами різної природи, (И.Р.Гайсин, 1997; К.М.Амосова, 1998; В.Д.Лук'янчук, 2000; J.L.Witzum, 1994; N.M.Kaplan, 1998). Окремі роботи характеризують стан процесів аутоокислення під впливом фторидів (И.П.Данилов, 1997; Б.А.Канцельсон, 1999; В.З.Нетяженко та співавт., 1999; В.М. Ждан та співавт., 2000; Т.К.Semennikova, 1992). Ряд авторів вважає перспективним застосування препаратів антиоксидантів (АО) (В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, 1998; В.Д.Лук'янчук, Д.С.Кравець, 2000; В.А.Тутельян и соавт., 2001) та сорбентів-пектинів (И.М.Трахтенберг, 2000; Л.В.Блохина, А.М.Кочетков, 2001; В.А.Доценко, 2001; Т.С.Попова и соавт., 2001; Е.Е.Браудо и соавт., 2001; S.Bengmark, 1998; G.Y.Deng et.al., 1999), як засобів лікування і профілактики наслідків впливу токсинів, зокрема фторидів, що послужило основою для розробки нових підходів до фармакологічної корекції порушень центральної і периферичної гемодинаміки та

метаболізму, викликаних тривалим контактом з фторидами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової НДР Української медичної стоматологічної академії. Дисертація є фрагментом теми "Запальні і незапальні захворювання органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних і інфекційних факторів. Стан гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних і нетрадиційних засобів лікування" (№ держреєстрації 0198V000134). Дисертант був співвиконавцем вказаної теми.

Мета і задачі дослідження. В експериментальних і клінічних умовах вивчити ефективність сорбенту (яблучного пектину) та антиоксидантів (аскорбінової кислоти, б-токоферолу ацетату, кверцетину) для попередження кардіогемодинамічних та метаболічних порушень при тривалому надходженні в організм фторидів.

Для досягнення поставленої мети вирішували наступні задачі:

1. В експерименті на лабораторних тваринах (кролики) визначити стан кардіогемодинаміки, ліпідного і мінерального обміну та процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів за умови фторидної інтоксикації.
2. Провести порівняльну оцінку протекторного впливу сорбенту (яблучний пектин) та комплексу антиоксидантів (аскорбінова кислота, б-токоферолу ацетат, кверцетин) на кардіогемодинамічні та метаболічні показники при окремому і комбінованому застосуванні за умови хронічної фтористої інтоксикації в експерименті на кроликах.
3. У осіб, що контактують з фторидами за виробничих умов, дослідити стан кардіогемодинаміки, ліпідного і мінерального обміну та процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів.
4. Визначити ефективність ізольованого і комбінованого використання сорбенту та комплексу антиоксидантів для попередження серцево-судинних ускладнень у осіб, які контактують з фторидами за виробничих умов.
5. Розробити та обґрунтувати спосіб профілактики порушень центральної і периферичної гемодинаміки та метаболізму у робітників, які контактують із фторидами, комбінованим застосуванням сорбенту і комплексу антиоксидантів.

Об'єкт дослідження – тварини (кролики) при інтоксикації фторидом натрію та люди, які тривалий час контактують з фтормісткими сполуками за виробничих умов.

Предмет дослідження – лікувально-профілактичні властивості природного сорбенту (яблучний пектин) та антиоксидантів (аскорбінова кислота, кверцетин, б-токоферолу ацетат) при порушенні кардіогемодинаміки і метаболізму, викликаних тривалим контактом з фторидами.

Методи дослідження. В роботі використані фармакологічні, біохімічні, інструментальні та статистичні методи досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в умовах хронічної фторидної інтоксикації у тварин виявлені зміни скорочувальної функції серця та периферичного кровообігу, що супроводжувалися порушенням основних процесів обміну речовин і відбувалися на фоні різкого підвищення рівня ВРПО ліпідів, особливо в міокарді, про що свідчить достовірне зростання рівня проміжних та кінцевих продуктів ВРПО ліпідів та зниження активності всіх досліджуваних антиоксидантних ферментів (АФ). Установлено патогенетичну роль ВРПО ліпідів у розвитку кардіогемодинамічних порушень при хронічній фторидній інтоксикації, на що вказують виявлені тісні кореляційні зв'язки між показниками центральної та периферичної гемодинаміки і рівнем аутоокислення. В умовах експерименту довели доцільність профілактичного використання пектину і комплексу АО для попередження серцево-судинної патології обумовленої токсичним впливом фторидів. Доведена максимальна ефективність комбінованого застосування пектину і комплексу АО у порівнянні з ізольованим використанням даних препаратів за умов тривалого надходження до організму фтормістких сполук.

Вперше у робітників при хронічному контакті з фторидами в умовах промислового

виробництва виявлено порушення скорочувальної функції серця, зниження еластичності судин і збільшення їх периферичного опору, що корелює з показниками активності процесів ВРПО ліпідів.

Вперше, з урахуванням віку робочих та стажу роботи на фторшкідливому виробництві, досліджено лікувально-профілактичні властивості пектину і комплексу АО при їх ізольованому та комбінованому використанні, що дозволило розробити спосіб профілактики кардіогемодинамічних та метаболічних порушень за умови тривалого контакту з фторидами.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлені вільнорадикальні механізми пошкоджуючої дії фторидів дозволили обґрунтувати доцільність використання сорбентів і препаратів АО для попередження порушень метаболізму та кардіогемодинаміки в умовах хронічної фтористої інтоксикації. На підставі отриманих результатів розроблені способи профілактики токсичного впливу фторидів з використанням яблучного пектину та комплексу АО, що засвідчено Патентами України (№24336А та №38457А). Матеріали роботи впроваджені в клінічну практику Полтавської обласної клінічної лікарні, Тернопільської обласної клінічної лікарні та міської клінічної лікарні №1, клінічної лікарні № 1 м. Чернівці, Красnodонської районної поліклініки Луганської області.

Результати роботи з вивчення вільнорадикальних механізмів токсичного впливу фторидів і лікувально-профілактичних властивостей сорбенту (яблучний пектин) та комплексу АО (аскорбінова кислота, кверцетин, б-токоферолу ацетат) впроваджені в навчальний процес кафедр загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету, Івано-Франківської державної медичної академії, Вінницького державного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Української медичної стоматологічної академії, кафедри фармакології Харківського державного медичного університету, кафедри клінічної фармації Національної фармацевтичної академії України, кафедри госпітальної терапії і клінічної фармакології Буковинської державної медичної академії, кафедри терапії факультету післядипломної освіти Луганського державного медичного університету, на кафедрах факультетської терапії та госпітальної терапії № 1 Тернопільської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, у тому числі з використанням пошукового індексу "Medline" в мережі Internet, визначені мета і задачі дослідження. Виконання експериментального і клінічного фрагментів роботи, математична обробка отриманих результатів та оформлення їх у вигляді таблиць, графіків і рисунків, формулювання висновків і практичних рекомендацій та опублікування основних положень дисертації проведено дисертантом особисто. Співавтори опублікованих робіт надавали консультативну допомогу по деяких методичних і теоретичних питаннях.

Обстеження робітників проведено в клініці факультетської терапії Української медичної стоматологічної академії, за що дисертант щиро вдячний завідувачу кафедри – Заслуженому лікарю України, професору Є.О.Воробйову.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи повідомлені на республіканській науковій конференції "Актуальні питання клінічної медицини" (Полтава, 1998 р.), III-му Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 2000 р.); науковій конференції з клінічної фармакології (Харків, 2000 р.); республіканській науково-практичній конференції "Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб" (Харків, 2001 р.) і щорічних наукових конференціях Української медичної стоматологічної академії (1997-2001 рр.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 друкованих робіт, в тому числі 6 статей у наукових виданнях, затверджених ВАК України та 4 тези доповідей на наукових форумах різних рівнів. Отримано 2 Патенти України.

Структура й обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладені на 155 сторінках машинописного тексту і складаються із вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали і

методи дослідження", 4 глав власних досліджень, обговорення, висновків та практичних рекомендацій і переліку використаної літератури, що включає 309 джерел, з яких 102 іноземних авторів. Ілюстративний матеріал приведений у 49 таблицях та 9 рисунках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експеримент проведений на 105 кроликах-самцях лінії Шиншила, масою 1750-2250г. Методичні принципи і прийоми, що використовувались в підготовчому періоді постановки експерименту, виконані відповідно до "Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)" (Ю.В.Буров, 1992). Експериментальну модель токсичної дії фторидів відтворювали щоденним введенням кроликам NaF per os у дозі 0,025 г/кг маси тіла у вигляді 1%-ного водного розчину на протязі 50 днів. Використана доза NaF і тривалість хронічного експерименту дозволяють змоделювати метаболічні порушення характерні для фторидів. Доза NaF для тривалого внутрішньокровного введення відпрацьована в лабораторії біохімії і фармакології антиоксидантів Української медичної стоматологічної академії і становить 1/8 від ЛД₅₀ та створює загальнотоксичний і специфічний вплив на організм експериментальних тварин, характер якого близький до описаного для HF та NaF при інгаляційному надходженні (Т.Д.Грехова и соавт., 1986, L.Morris, G.Smith, 1992). Склад композиції та використані дози АО обумовлені системністю біологічного інгібування ВРПО ліпідів і відображають антирадикальний ланцюг системи антиоксидантного захисту (САЗ). Перелік і умови застосування досліджених препаратів представлені в табл. 1.

Таблиця 1.

Угрупування експерименту на лабораторних тваринах (кроликах)

Група	Кількість тварин у експерименті		Введення NaF	Введення препаратів
	на початку	у кінці		
1	29	29	–	–
2	30	24	0,025 г/кг маси тіла	–
3	13	11	0,025 г/кг маси тіла	Пектин (0,3 г/кг маси)
4	18	15	0,025 г/кг маси тіла	Комплекс АО: а-токоферолу-ацетат (0,01 г/кг маси); кверцетин (0,02 г/кг маси); аскорбінова кислота (0,02 г/кг маси)
5	15	15	0,025 г/кг маси тіла	Пектин (0,3 г/кг маси) та комплекс АО: а-токоферолу-ацетат (0,01 г/кг маси); кверцетин (0,02 г/кг маси); аскорбінова кислота (0,02 г/кг маси)

Обстежено 164 робітники чоловічої статі, які контактують на виробництві із фтормісткими сполуками, що перевищують гранично допустимі концентрації. Контрольну групу склав 31 чоловік, діяльність яких не пов'язана із фторидами. Всі обстежені за статтю і віком відповідають контрольній групі. 60 робітників віком 30-39 років, що контактують із фторидами, щодоби на протязі 6 місяців одержували: I група з 22 чоловік – пектин (0,2 г/кг маси тіла); II група з 18 чоловік – комплекс АО (аскорбінова кислота – 0,025 г, кверцетин – 0,02 г, б-токоферолу ацетат – 0,05 г); III група з 20 чоловік – комбінацію пектину (0,2 г/кг маси тіла) та комплексу АО (аскорбінова кислота – 0,025 г, кверцетин – 0,02г, б-токоферолу ацетат – 0,05 г). Угрупування спостережень представлено в табл. 2.

Таблиця 2.

Угрупування спостережень на робітниках

Група обстежених	Число обстежених			
	Всього	За віком (років)		
		20-29	30-39	40-45
Контрольна	31	10	10	11
Контактують з фторидами і не отримували профілактичних засобів	104	35	37	

Контактують з фторидами і отримували пектин	22	–	22	–
Контактують з фторидами і отримували комплекс антиоксидантів	18	–	18	–
Контактують з фторидами і отримували пектин та комплекс антиоксидантів	20	–	20	–

На 50-й день досліду в крові і тканинах експериментальних тварин визначали біохімічні показники, що відображають стан ліпідного і перекисного обміну, рівень антиоксидантної забезпеченості організму, активність АФ та вміст мікроелементів (табл. 3). Відбір крові і тканин у тварин здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси).

У всіх обстежених робітників, що контактують із фтором, проводили загальноклінічне дослідження крові і сечі, визначали стан ліпідного і перекисного обміну, рівень антиоксидантної забезпеченості організму, активність АФ та вміст мікроелементів за методиками наведеними в табл. 3.

Для оцінки стану кардіогемодинаміки використовували електрокардіографію (В.К.Ташук та співавт., 1998), реографію аорти, плеча і гомілки (Т.С.Виноградова, 1986). У частини обстежених проводили реоенцефалографію (Т.С.Виноградова, 1986). Реєстрацію і розрахунок фазової структури систоли лівого шлуночка за реограмами аорти проводили за загальноприйнятою методикою.

Таблиця 3.

Біохімічні методи дослідження

Показник	Тканина	Методика
Загальний холестерин	сироватка	"Биотест" Lachema, Чехия
Загальні ліпіди	сироватка	"Биотест" Lachema, Чехия
b- і пре-b-ЛП	сироватка	А.Н.Климов и соавт.,1995
Ацилгідроперекиси	сироватка	О.Н.Воскресенский, В.А.Туманов, 1982.
ТБК-реактанти	сироватка печінка, міокард	"Биоконт ТБК", Россия
СГЕ	кров	W.A.Pryor, 1985
Аскорбінова кислота (окислена і відновлена форма)	печінка, міокард	В.В.Соколовский и соавт., 1974
СОД	кров, печінка, міокард	О.С.Брусков и соавт., 1976
Каталаза	кров	Н.Н.Пушкина, 1963.
Кальцій	сироватка	Г.А.Смирнова и соавт., 1977
Залізо	сироватка	Г.А.Смирнова и соавт., 1977
Магній	сироватка	Г.А.Смирнова и соавт., 1977
Фосфор неорганічний	сироватка	О.Г.Архипова, 1988
Фтор	сеча	Л.А.Голованова,1977

Результати біохімічних досліджень, отримані у хронічних експериментах на тваринах і спостереженнях на людях були статистично оброблені з використанням ПЕОМ ІВМ РС і програми "Excel 2000", розробленої фірмою Microsoft. Ступінь вірогідності даних оцінювали за критерієм Ст'юдента (t). Розходження вважалися достовірними при $p \leq 0,05$. Взаємозв'язок між показниками визначали методом параметричної кореляції за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r_{xy}).

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження проведені у кроликів, що одержували фторид натрію, засвідчили виражені зміни кардіогемодинаміки і метаболізму. Відмічали зменшення швидкості поширення пульсової хвилі. Спостерігали зниження реографічного індексу (PI) ($p < 0,001$), що свідчить про зниження кровонаповнення даної судинної ділянки і зниження скорочувальної сили лівого шлуночка. Ці зміни супроводжуються порушенням еластичності судинної стінки, що підтверджує зниження коефіцієнта еластичності судин (КЕС) на всіх досліджуваних ділянках. На фоні цих

порушень різко зростає індекс периферичного опору (ШО).

Зміни кардіогемодинамічних показників у кроликів супроводжуються вираженими порушеннями метаболізму. Спостерігали достовірне наростання рівня ліпідного обміну на фоні різкого підвищення активності процесів ВРПО ліпідів. У тварин достовірно підвищився рівень продуктів аутоокислення (ацилгідроперекиси, ТБК-реактанти). Ініціація ВРПО ліпідів відбувалася на фоні зменшення активності всіх досліджуваних АФ. Встановили зниження рівня кальцію ($p < 0,001$), проте збільшився вміст заліза, яке може служити фактором ініціації вільнорадикальних реакцій. Екскреція фтору з сечею збільшилась ($p < 0,001$).

У цілому, аналізуючи кардіогемодинамічні порушення у кроликів, можна відзначити токсикодинамічний вплив фтору на активацію процесів ВРПО ліпідів. Проведений кореляційний аналіз виявив тісні зв'язки між величиною РІ і вмістом ТБК-реактантів у міокарді ($r = -0,71$). Істотну роль в ушкоджуючому впливі фтору на центральну і периферичну гемодинаміку відіграє блокада АФ, що підтверджено установленими тісними кореляційними зв'язками між РІ та активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази (відповідно: $r = +0,67$ і $r = +0,74$).

Отримані результати і послужили підставою для використання природного сорбенту та препаратів АО у якості профілактичних засобів при контакті з фторидами. Протекторні ефекти досліджених препаратів обумовлені, насамперед, здатністю пектину утворювати гель і адсорбувати фториди в шлунково-кишковому тракті, та властивістю комплексу АО інгібувати процеси аутоокислення і відновлювати антирадикальний ланцюг САЗ, тим самим блокуючи перекисні механізми токсичного впливу фторидів.

Пектин сприяв частковому поліпшенню кардіогемодинаміки, знизив рівень гіперліпопротеїнемії, при цьому істотно не вплинув на показники ВРПО ліпідів і активність АФ. Аналогічний ефект у відношенні кардіогемодинаміки проявив комплекс АО, здійснивши, при цьому, профілактичний вплив у відношенні рівня ВРПО ліпідів і активності АФ. Комбіноване застосування пектину і комплексу АО дало виражений протекторний ефект у відношенні центральної і периферичної гемодинаміки та метаболічних порушень. При обстеженні робітників та службовців, що контактують із фтормісткими сполуками, найчастіше відмічали скарги з боку серцево-судинної системи – мало місце послаблення тонів серця, систолічний шум над верхівкою серця. Частота цих порушень наростає зі збільшенням стажу роботи на даному виробництві. У робітників, за результатами реовазографії, має місце достовірне подовження періоду напруження (ПН), в основному, за рахунок фази ізометричного скорочення (ФІС) та зменшення періоду вигнання (ПВ), більш за рахунок фази швидкого вигнання (ФШВ). Відмічали пряму залежність концентрації фтору в сечі від стажу роботи (рис. 1). Установили тісний кореляційний зв'язок між концентрацією фтору в сечі і ПН та ПВ (відповідно: $r = +0,50$, $r = -0,81$).

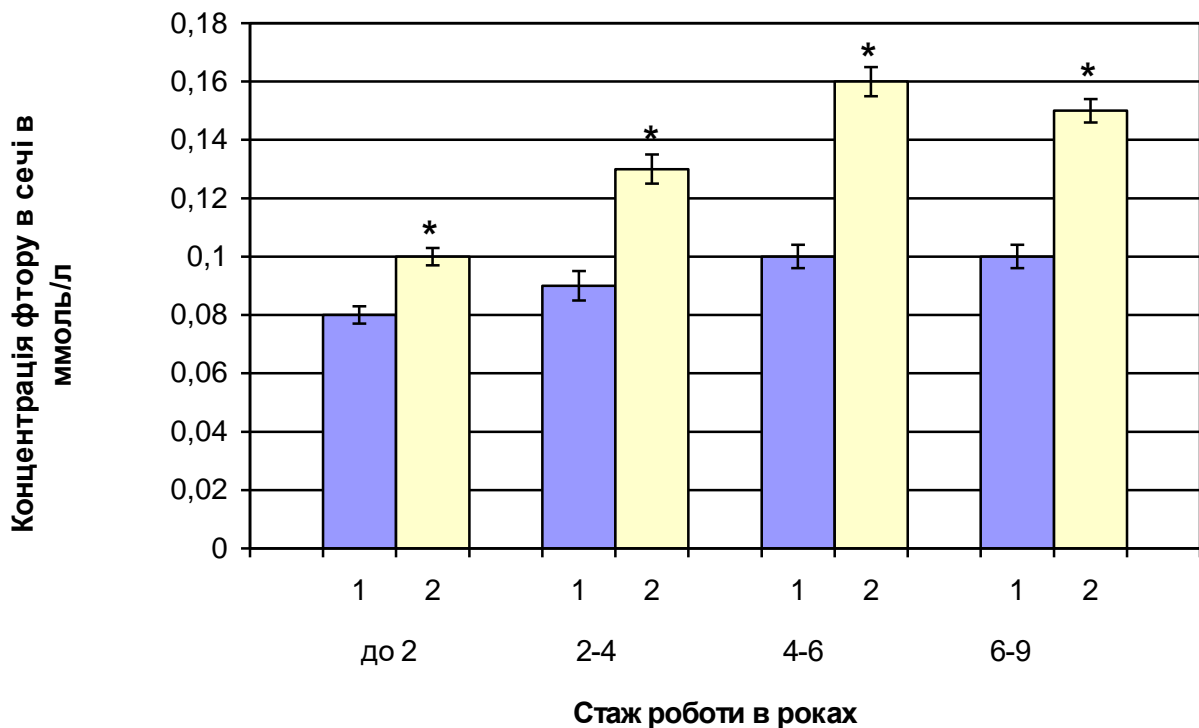


Рис. 1. Концентрація фтору в сечі робітників з різним стажем роботи

1 – до робочої зміни; 2 – після робочої зміни;

* – розходження статистично достовірні.

Коефіцієнт кореляції показників скорочувальної властивості серця з концентрацією фтору в сечі залежить від стажу роботи. При стажі до 2 років найбільш високий коефіцієнт у ФІС ($r = + 0,74$) і ПН ($r = + 0,73$). У групі робітників зі стажем роботи 4-6 років найбільш високі коефіцієнти кореляції у ФШВ ($r = - 0,57$) і ПВ ($r = - 0,40$). При стажі роботи 6-9 років у більшій залежності від концентрації фтору в сечі знаходиться ФШВ ($r = - 0,61$).

Аналіз РІ у робітників, що контактують із фтормісткими сполуками, виявив його зниження у всіх групах і тісний кореляційний зв'язок зі стажем роботи та концентрацією фтору в сечі, що свідчить про зниження кровонаповнення на всіх досліджуваних ділянках. При цьому зі збільшенням стажу роботи відмічали зниження еластичності судин.

У робітників, що контактують із фтормісткими сполуками, спостерігали підвищення вмісту загальних ліпідів, в- і пре-в-ліпопротеїдів (в-ЛП) і холестерину. Відмічали різку інтенсифікацію аутоокислення в організмі, про це свідчить достовірне наростання рівня продуктів ВРПО ліпідів: ТБК-реактивів і ацилгідроперексидів (табл. 4), що тісно корелює зі стажем роботи на виробництві (відповідно: $r = + 0,81$; $r = + 0,78$). Дослідження активності АФ за рівнем СОД і каталази, показало їх достовірне зниження, що корелює зі стажем роботи (відповідно: $r = - 0,72$ та $r = - 0,76$). Ці зміни відбувалися на фоні зниження антиоксидантної забезпеченості організму.

Таблиця 4.

Показники ВРПО ліпідів у робітників, що контактують із фтормісткими сполуками, в залежності від стажу роботи ($M \pm m$)

Група обстежених	ТБК-реактанти, од.екст./мл	Ацилгідроперекиси, од.екст./мл	СОД, од./мл	Каталаза, од. 10^6 еритроц.	СГЕ, % гемолізу
Контрольна	0,18 \pm 0,01	0,24 \pm 0,01	3,14 \pm 0,08	2,52 \pm 0,01	5,2 \pm 0,21
Робітники, що контактують з фтормісткими сполуками	0,28 \pm 0,02	2,41 \pm 0,07	2,04 \pm 0,14	7,4 \pm 0,8	
Стаж до 2 років	$p < 0,05$	$p < 0,1$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Стаж 2-4 роки	0,25±0,02 p<0,01	0,3±0,01 p<0,001	1,98±0,09 p<0,001
1,82±0,11 p<0,001	11,3±0,92 p<0,001		
Стаж 4-6 років	0,3±0,01 p<0,001	0,35±0,02 p<0,001	1,83±0,08 p<0,001
1,34±0,08 p<0,001	12,0±1,0 p<0,0001		
Стаж 6-9 років	0,34±0,02 p<0,001	0,42±0,02 p<0,001	1,64±0,01 p<0,001
1,18±0,01 p<0,001	14,6±0,9 p<0,001		

Примітка: p – достовірність у порівнянні з контрольною групою.

Виявили зміни мінерального обміну при хронічній фтористій інтоксикації, а саме: зниження рівня кальцію, магнію, і підвищення вмісту заліза і фосфору. Зі збільшенням стажу роботи порушення мінерального обміну, в основному, наростають. Виявлені зміни кардіогемодинаміки і метаболізму в осіб, які контактують із фтормісткими сполуками стали підставою для розробки методів фармакопрофілактики наявних порушень; при цьому, з огляду на необхідність тривалого (кілька місяців) застосування профілактичних засобів та результати проведеного експерименту, за доцільне визначили використання препаратів природного походження.

Після 6 місяців прийому пектину стан регіонарного кровообігу у робітників істотно покращився (у більшій мірі на реовазограмах голови, затим гомілки і, менш за все – передпліччя). Спостерігали істотне поліпшення скорочувальної функції міокарду, зменшився ПН (p<0,01), більше за рахунок ФІС. Концентрація фтору в сечі достовірно знизилася. Рівень кальцію достовірно підвищився і спостерігалася тенденція до нормалізації вмісту фосфору, магнію і заліза. знизився рівень загальних ліпідів (p<0,05). Прийом пектину істотно не вплинув на інтенсивність аутоокислення і активність АФ. Не відмічали підвищення антиоксидантної забезпеченості.

Дослідження регіонарного кровообігу у робочих, що контактують із фтормісткими сполуками й одержували на протязі 6 місяців комплекс АО (аскорбінова кислота, кверцетин і б-токоферолу ацетат), показало достовірне збільшення часу поширення пульсової хвилі від серця до судин передпліччя і гомілки, підвищення РІ на всіх досліджених судинних ділянках. Аналогічну динаміку спостерігали і у відношенні КЕС. Наблизились до норми показники скорочувальної здатності міокарда. Відмічали гіполіпідемічну дію АО.

Дослідження стану ВРПО ліпідів і активності АФ показало достовірне зниження рівня продуктів аутоокислення. Спостерігали реактивацію СОД і каталази в крові, у порівнянні з величинами до фармакопрофілактики. Ці зміни відбувалися на фоні підвищення антиоксидантної забезпеченості.

При дослідженні кардіогемодинаміки у робочих, що контактують із фторидами і отримували пектин разом із АО, спостерігали нормалізацію скорочувальної функції серця, зменшився ПН (p<0,001) (рис. 2).

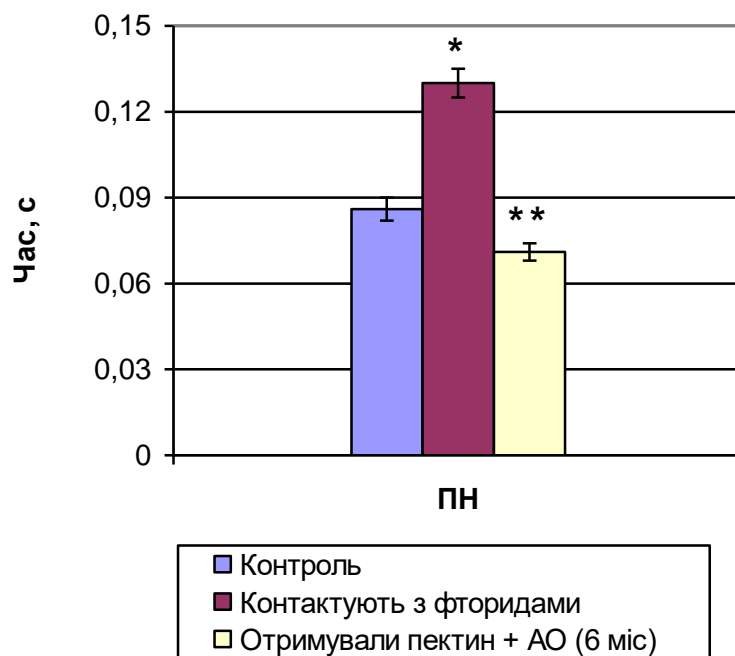
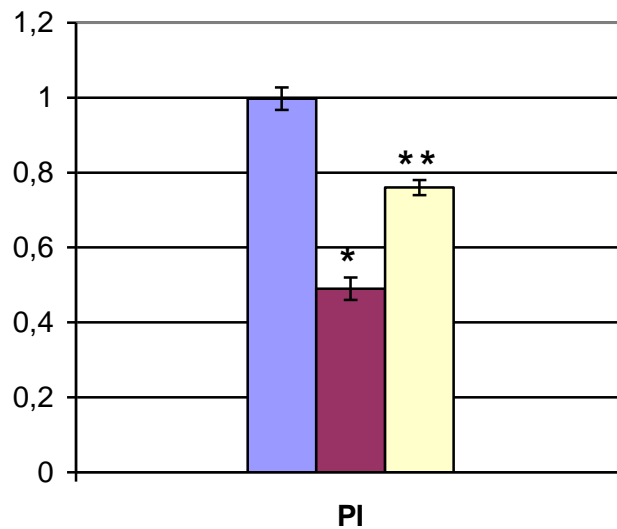


Рис. 2. Період напруження міокарду лівого шлуночка у осіб, що контактують з фторидами та отримували пектин і комплекс АО

* – достовірно у порівнянні з контрольними величинами

** – достовірно у порівнянні з величинами до профілактики.

Зміни регіонарного кровообігу у робочих, характеризувалися збільшенням часу поширення пульсової хвилі, підвищенням РІ і КЕС на всіх досліджуваних ділянках. Ці зміни відбувалися на фоні достовірного зниження ІПО, більше в судинах гомілки (рис. 3).



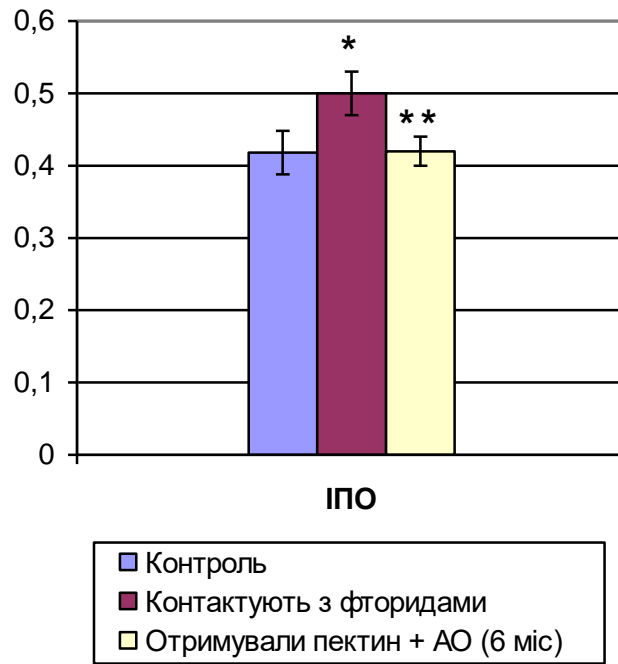


Рис. 3. Стан регіонарного кровообігу у осіб, що контактують з фторидами та отримували пектин і комплекс АО (за реовазограмами гомілки)

* – достовірно у порівнянні з контрольними величинами

** – достовірно у порівнянні з величинами до профілактики.

У робітників, що контактують із фторидами й одержували пектин з АО виділення фтору з сечею вище, ніж у контрольній групі, але достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж у групі, що не одержувала фармакопрофілактики. Використання композиції препаратів протягом шестимісячного прийому сприяло достовірному зниженню рівня загальних ліпідів ($p < 0,001$), в- і пре- в ЛП ($p < 0,02$) і холестерину ($p < 0,05$). Вивчення показників ВРПО ліпідів і активності АФ показало достовірне зниження рівня ТБК-реактантів ($p < 0,001$) і ацилгідроперекисів ($p < 0,001$) (рис. 4).

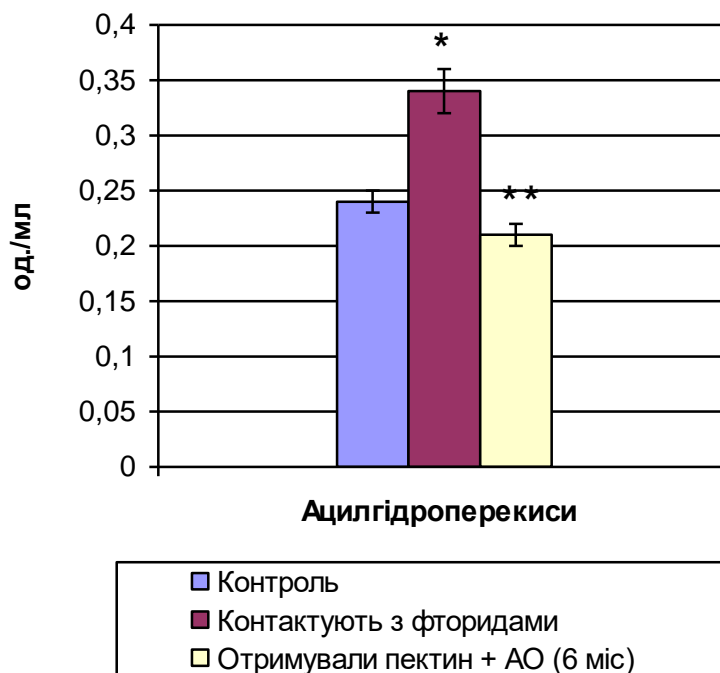


Рис. 4. Показники ВРПО ліпідів у робітників, що контактують з фторидами та отримували пектин і комплекс АО

* – достовірно у порівнянні з контрольними величинами

** – достовірно у порівнянні з величинами до профілактики.

Дослідження АФ виявило достовірне відновлення активності СОД і каталази в крові на фоні відновлення антиоксидантної забезпеченості (табл.5).

Таблиця 5.

Активність АФ у робочих, що контактують з фторидами та отримували пектин і комплекс АО (M±m)

Група обстежених	СОД, од./мл	Каталаза, од. 10 ⁶ еритроц. СГЕ, % гемолізу
Контрольна	3,14±0,08	2,52±0,01 5,2±0,21
Отримували профілактичні засоби	До прийому	1,70±0,11 p ₁ <0,001 1,21±0,007
	p ₁ <0,001 13,8±0,82 p ₁ <0,001	
	Після 6 місяців прийому	3,0±0,01 p ₁ <0,1 p ₂ <0,001 2,41±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	7,2±0,41 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	

Примітка: p₁ – достовірність у порівнянні з контрольною групою;

p₂ – достовірність у порівнянні з величинами до прийому препаратів.

Таким чином, отримані результати свідчать про перспективність застосування пектину, комплексу АО і їхньої комбінації, як профілактичного засобу для нормалізації гемодинамічних і метаболічних порушень у робочих, що контактують із фторидами за виробничих умов з найбільш вираженим профілактичним ефектом при комбінованому застосуванні пектину і комплексу АО.

ВИСНОВКИ

1. В дисертації приведено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення наукової задачі, яка визначається експериментально-клінічним обґрунтуванням доцільності та ефективності фармакологічної профілактики кардіогемодинамічних і метаболічних порушень, викликаних тривалим контактом із фторидами, призначенням природного сорбенту (яблучний пектин) та комплексу антиоксидантів (аскорбінова кислота, кверцетин, б-токоферолу ацетат), що супроводжується пригніченням активності процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та відновленням системи антиоксидантного захисту організму.
2. В умовах хронічної фтористої інтоксикації (NaF – 0,025 г/кг маси тіла на протязі 50 днів) у кролів порушується регіонарний кровообіг внаслідок погіршення еластичності судинної стінки і зниження скорочувальної сили лівого шлуночка серця – зменшилися час поширення пульсової хвилі (p<0,001), реографічний індекс (p<0,001), коефіцієнт еластичності судин (p<0,001), збільшився індекс периферичного опору судин (p<0,01). Ці зміни обумовлені впливом продуктів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та підтверджені наявністю тісного кореляційного зв'язку між реографічним індексом і рівнем продуктів аутоокислення – ацилгідроперекисів (r=-0,71) та активністю антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази і каталази (відповідно: r=+0,67, r=+0,74).
3. При експериментальній фтористій інтоксикації введення пектину (per os, 0,3 г/кг маси на протязі 50 діб) зменшує порушення центральної і периферичної гемодинаміки, знижує екскрецію фтору із сечею (p<0,05). Комплекс антиоксидантів (аскорбінова кислота в добовій дозі 0,02 г/кг маси, кверцетин у добовій дозі 0,02 г/кг маси, і б-токоферолу ацетат у добовій дозі 0,01 г/кг маси) проявляє протекторний вплив у відношенні рівня вільнорадикального перекисного окислення ліпідів – зменшився рівень ацилгідроперекисів (p<0,001) і ТБК-реактивності (p<0,01). Комбіноване застосування пектину і антиоксидантів через 50 діб приводить до норми більшість показників кардіогемодинаміки та метаболізму.
4. У осіб, що контактують із фторидами за виробничих умов, виникають порушення центральної і периферичної гемодинаміки – зменшуються час поширення пульсової хвилі

($p < 0,001$), реографічний індекс ($p < 0,001$), зростає індекс периферичного опору ($p < 0,05$) та період напруження ($p < 0,01$), скорочується період вигнання ($p < 0,01$). Ці показники тісно корелюють зі стажем роботи на виробництві. Відмічається різке посилення вільнорадикального перекисного окислення ліпідів – зростає і тісно корелює зі стажем роботи рівень ТБК-реактивів та ацилгідроперекисів (відповідно: $r = + 0,81$ і $r = + 0,78$), спостерігається пригнічення активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза і каталаза) активність яких тісно корелює зі стажем роботи (відповідно: $r = - 0,72$ і $r = - 0,76$). Зниження антиоксидантної забезпеченості відбувається на фоні розвитку гіперліпідемії і порушень мінерального обміну.

5. Застосування пектину в добовій дозі 0,2 г/кг маси тіла протягом 6 міс. (сезон: зима – весна) у осіб, що контактують із фторидами, сприяє нормалізації кардіогемодинамічних параметрів – скорочується період напруження ($p < 0,01$) та збільшується період вигнання ($p < 0,001$), спостерігається зниження рівня ліпідів ($p < 0,05$) і зменшення екскреції фтору із сечею ($p < 0,001$).
6. Застосування комплексу антиоксидантів (аскорбінова кислота в добовій дозі 0,025г, кверцетин в добовій дозі 0,02г, і б-токоферолу ацетат в добовій дозі 0,05г) протягом 6 міс. (сезон: зима – весна) позитивно впливає на стан вільнорадикального перекисного окислення ліпідів – зменшується рівень ТБК-реактивів ($p < 0,001$) і ацилгідроперекисів ($p < 0,001$), нормалізується активність антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази ($p < 0,001$) і каталази ($p < 0,001$).
7. Комбіноване застосування у робітників, що контактують із фторидами, пектину (в добовій дозі 0,2 г/кг маси тіла) та комплексу антиоксидантів (аскорбінова кислота в добовій дозі 0,025г, кверцетин в добовій дозі 0,02г, і б-токоферолу ацетат в добовій дозі 0,05г) протягом 6 міс. (сезон: зима – весна) сприяє нормалізації показників кардіогемодинаміки (на всіх досліджуваних судинних ділянках зростає реографічний індекс, $p < 0,001$ та зменшується коефіцієнт еластичності судин $p < 0,001$) і пригніченню активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (знижується рівень ТБК-реактивів, $p < 0,001$ та ацилгідроперекисів, $p < 0,001$), при цьому зменшується екскреція фтору із сечею ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для профілактики кардіогемодинамічних порушень, викликаних тривалим контактом з фторидами, доцільно застосувати яблучний пектин у комбінації із антиоксидантами (аскорбінова кислота, кверцетин та а-токоферолу ацетат).

Комплекс антиоксидантів (аскорбінова кислота – 0,025 г, кверцетин – 0,02 г, б-токоферолу ацетат 0,05 г) необхідно приймати щодня в зимово-весняний період через 1 год. після початку робочої зміни. Пектин (0,2 г/кг маси тіла) у вигляді водної суспензії слід приймати за 2 год. до закінчення робочої зміни в режимі: два тижні – прийом пектину, один тиждень – перерва. Тривалість фармакологічної профілактики 6 міс.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рябушко М.М. Профілактика кардіогемодинамічних порушень на доклінічному етапі фтористої інтоксикації // Проблемы экологии и медицины. – 1998. – Т.2, №5-6. – С. 27-30.
2. Бобырев В.Н., Островская Г.Ю., Рябушко Н.Н. Свободнорадикальные механизмы биотрансформации ксенобиотиков прооксидантов // Проблемы экологии и медицины. – 1998. – Т.2, №5-6. – С. 4-9 (внесок здобувача – 60%).
3. Рябушко М.М. Вплив хронічної інтоксикації фтормісткими сполуками на показники мінерального обміну // Современные проблемы токсикологии. – 1999. – №2. – С. 30-33.
4. Воробйов Є.О., Кулішов С.К., Петренко В.А., Третяк Н.Г., Рябушко М.М., Савченко Л.І., Кір'ян О.А. Особливості діагностики та лікування хронічних гепатитів у поєднанні із серцево-судинною патологією // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика: Київ, 2000. – С.37-40 (внесок здобувача – 40%).
5. Рябушко М.М., Бобирьов В.М. Природні сорбенти та антиоксиданти в профілактиці серцево-судинних ускладнень у осіб, що контактують з фторидами за виробничих умов. //

- Ліки. – 2001. – №5-6. – С.118-123 (внесок здобувача – 65%).
6. Рябушко Н.Н. Свободнорадикальные механизмы кардиогемодинамических нарушений у лиц, контактирующих с фторидами. // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – №4. – С. 22-27.
 7. Пат. 24336 А України від 17.07.1998, А 61 К31/715. Спосіб профілактики хронічної фтористої інтоксикації // Рябушко М.М., Воробйов Є.О., Бобирьова Л.Є., Островська Г.Ю., Бобирьов В.М. (Україна) Українська медична стоматологічна академія. – № 98052712; Заявл. 26.05.1998; Опубл. 17.07.1998; ВІПОЛ № 4 (внесок здобувача – 60%).
 8. Пат. 38457 А України від 15.05.2001, А61 К31/715, А61 К31/616, А61 Р9/00. Спосіб профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень при хронічній фтористій інтоксикації // Рябушко М.М., Бобирьов В.М., Воробйов Є.О., Бобирьова Л.Є. (Україна) Українська медична стоматологічна академія. – № 2000073999; Заявл. 06.07.2000; Опубл. 15.05.2001; Бюл. № 4 (внесок здобувача – 65%).
 9. Рябушко М.М., Бобирьова Л.Є. Профілактика кардіогемодинамічних порушень на доклінічному етапі флюорозу // Актуальні питання клінічної медицини. Тези доповідей. 28 травня 1998 р. м. Полтава. – С.44-45.
 10. Рябушко Н.Н., Воробйов Е.А. Кардиогемодинамические и метаболические нарушения у лиц, контактирующих с фторидами в условиях производства и разработка методов их профилактики // III Національний конгрес геронтологів і геріатрів України. Тези доповідей. 26-28 вересня 2000 р. Київ 2000. – С.16-17.
 11. Стародубцев С.Г., Рябушко Н.Н., Бобырев В.Н. Влияние комплекса антагонистов кальция и антиоксидантов на гемодинамические показатели у больных ИБС. // Збірник тезів. – м. Харків, 20-21 вересня 2001 р. – С.58-59.
 12. Костенко А.Г., Рябушко Н.Н., Сидоренко И.И., Гасюк А.П., Цебржинский О.И. К механизмам токсичности фторида натрия // I з'їзд токсикологів України. Тези доповідей. Жовтень 2001 р. м. Київ. – С.95.

АНОТАЦІЯ

Рябушко М.М. Лікувально-профілактична ефективність природного сорбенту та антиоксидантів при тривалому надходженні в організм фторидів (експериментально-клінічне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ, 2002. Дисертація присвячена експериментальному вибору та клінічному дослідженню фармакологічних засобів для корекції кардіогемодинамічних і метаболічних порушень викликаних фторидами.

Проведені дослідження показали, що тривалий контакт з неорганічними фтормісткими сполуками характеризується патологічними змінами мінерального обміну, гемодинаміки і скорочувальної здатності серця на фоні активації процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та зниження рівня основних компонентів системи антиоксидантного захисту. Доведена залежність глибини порушень від тривалості контакту з фторидами.

В експериментальних умовах проведено фармакологічне вивчення лікувально-профілактичних властивостей комплексу антиоксидантів (б-токоферолу ацетат, кверцетин, аскорбінова кислота) та яблучного пектину при їх ізольованому та комбінованому застосуванні. Доведена максимальна ефективність комбінованого застосування пектину та комплексу антиоксидантів для попередження кардіогемодинамічних і метаболічних порушень викликаних тривалим впливом фторидів. На основі результатів експерименту проведено клінічне дослідження протекторних властивостей комплексу антиоксидантів та пектину у робітників, які тривалий час контактують з фторидами, і доведена максимальна лікувально-профілактична доцільність при їх комбінованому застосуванні. Розроблений спосіб профілактики серцево-судинних ускладнень при хронічному контакті з неорганічними сполуками фтору.

Ключові слова: фториди, пектин, антиоксиданти, кардіогемодинаміка, вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Рябушко Н.Н. Лечебно-профилактическая эффективность природного сорбента и антиоксидантов при длительном поступлении в организм фторидов (экспериментально-клиническое исследование). Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена изучению в экспериментальных и клинических условиях эффективности применения сорбента пектина и антиоксидантов для профилактики кардиогемодинамических и метаболических нарушений при длительном поступлении в организм неорганических фторидов.

При исследовании кардиогемодинамических и метаболических изменений у кроликов, получавших фторид натрия, имеет место снижение скорости распространения пульсовой волны, уменьшение реографического индекса, и увеличение индекса периферического сопротивления, что свидетельствует о нарушении эластичности сосудистой стенки и снижении сократительной способности миокарда левого желудочка. Нарастает уровень липидов, резко повышаются показатели перекисного окисления липидов, снижается активность всех исследуемых антиоксидантных ферментов, при этом экскреция фтора с мочой увеличивается. Проведенный корреляционный анализ выявил тесные связи между величиной реографического индекса и содержанием ТБК-реактантов в миокарде ($r = -0,71$), а также активностью супероксиддисмутазы и каталазы (соответственно: $r = +0,67$ и $r = +0,74$).

Использование в этих условиях пектина частично улучшает показатели кардиогемодинамики, снижает уровень гиперлипидемии, при этом не влияя на показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов. Комплекс антиоксидантов существенно не влияет на кардиогемодинамические параметры при этом приводит к норме показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов. Комбинированное применение пектина и комплекса антиоксидантов оказывает выраженный протекторный эффект в отношении показателей центральной и периферической гемодинамики и метаболических нарушений.

При обследовании рабочих контактирующих с фторсодержащими соединениями, наблюдается снижение сократительной способности миокарда (удлиняется период напряжения и уменьшается период изгнания) снижается кровинаполнение всех исследованных сосудистых участков (уменьшился реографический индекс). Эти изменения происходят на фоне снижения эластичности сосудистой стенки. Выявлена прямая зависимость концентрации фтора в моче от стажа работы. Наблюдается повышение уровня липидов и резкая интенсификация аутоокисления в организме, на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, которая коррелирует со стажем работы (соответственно: $r = -0,72$ и $r = -0,76$). Эти изменения происходят на фоне снижения антиоксидантной обеспеченности организма.

После приема пектина состояние регионарного кровообращения и сократительной функции миокарда у рабочих существенно улучшилось. Концентрация фтора в моче достоверно снизилась. Прием пектина существенным образом не влияет на интенсивность аутоокисления и активность антиоксидантных ферментов.

Применение комплекса антиоксидантов (аскорбиновая кислота, кверцетин и б-токоферола ацетат) приводит к улучшению регионарного кровообращения у рабочих, контактирующих с фторсодержащими соединениями (увеличивается время распространения пульсовой волны, повышается реографический индекс и коэффициент эластичности сосудов).

Показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов существенно снижаются и восстанавливается активность антиоксидантных ферментов. Эти изменения происходят на фоне повышения антиоксидантной обеспеченности.

При исследовании регионарного кровообращения у рабочих, контактирующих с фторсодержащими соединениями и получавших пектин с комплексом антиоксидантов, отмечается увеличение времени распространения пульсовой волны, повышение реографического индекса и коэффициента эластичности сосудов на всех исследуемых участках. Наряду с улучшением регионарного кровообращения у рабочих, наблюдается улучшение сократительной способности сердца. Выделение фтора с мочой увеличивается по сравнению с контрольной группой. Снижается уровень гиперлипидемии и содержание продуктов аутоокисления. Активность антиоксидантных ферментов повышается на фоне восстановления антиоксидантной обеспеченности.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения сорбентов, антиоксидантов и их комбинации, как профилактических средств для нормализации гемодинамических и метаболических нарушений у рабочих, контактирующих с фторсодержащими соединениями в производственных условиях. При этом наиболее выраженный профилактический эффект оказывает комбинированное применение пектина и комплекса антиоксидантов.

Ключевые слова: фториды, пектин, антиоксиданты, кардиогемодинамика, свободнорадикальное перекисное окисление липидов, профилактика.

SUMMARY

Ryabuschko N.N. Medico-preventive effectiveness of natural sorbent and antioxidants in long entering to the organism of fluorides (Experimental-clinical investigation). – Manuscript.

A thesis in search for a scientific degree of a Candidate of medical sciences on the specialty 14.03.05 – Pharmacology. – Institute of Pharmacology and Toxicology of the AMS, Ukraine, Kyiv, 2002.

The thesis is devoted to the experimental choice and clinical investigation of pharmacological means for correction of cardiohemodynamic and metabolic violations caused by fluorides.

The conducted investigations showed that long contact with inorganic fluoride containing compounds are characterized by pathological changes in mineral exchange, hemodynamics and shortening ability of the heart on the background of activation processes of free radical lipid peroxide oxidation and lowering of the level of the main components of antioxidant protection system. There was proved the dependence of disturbances from the longevity of a contact with fluorides.

In the experimental conditions there was conducted the pharmacological study of medico-preventive qualities of antioxidant complex (α -tocopherol acetate, quercetin, ascorbic acid) and apple pectin's in their isolated and combined application. There was proved maximal effectiveness of combined use of pectin's and a complex of antioxidants for prevention of cardiohemodynamic and metabolic violations caused by the long influence of the fluorides. At the basis of the experiment findings there was conducted clinical investigation of the protector qualities of antioxidant complex and pectin's in workers who for a long time are in contact with fluorides and maximal medico-preventive usefulness in their combined application. The worked out method of prophylaxis of cardiovascular complications in cases of chronic contact with inorganic compounds of fluoride.

Key words: fluorides, pectin, antioxidants, cardiohemodynamics, prophylaxis, free radical lipidperoxideoxidation.

Підписано до друку 15.04.2002. Формат 60Ч90¹/16.
Папір офсетний. Друк плоский. Умовн. друкар. арк. 1,0.
Тираж 100 прим. Замовлення №196.
Редакційно-видавничий відділ.
Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава, вул. Шевченка, 23.