

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів  
Кафедра біохімії та біотехнології**

**ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ В СИРОВАТЦІ КРОВІ  
ЩУРІВ ЗА ДІЇ ДИЕТИЛФТАЛАТУ**

**Кваліфікаційна робота**

**Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)**

***Виконала:***

студентка 4 курсу, 400-А групи  
**Ангеліна ЧЕВ'ЮК**

***Керівник:***

к. б. н., доцент

**Оксана КЕЦА**

До захисту допущено  
на засіданні кафедри  
протокол № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2025 р.  
Зав. кафедрою \_\_\_\_\_ доц. Волощук О.М.

**Чернівці – 2025**

## АНОТАЦІЯ

Бакалаврська робота присвячена дослідженню впливу диетилфталату (ДЕФ) на показники ліпідного профілю в сироватці крові білих безпородних щурів. Експеримент проводили за умов перорального введення препарату в дозах 2,5 мг/кг та 5,4 мг/кг маси тіла тварин протягом 14 та 21 доби.

Встановлено, що під впливом ДЕФ відбуваються зміни концентрацій ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), що найбільш виражено проявляється за умови тривалішого введення та вищої дози ксенобіотика. При введенні ДЕФ у дозі 5,4 мг/кг протягом 21 доби зафіксовано статистично достовірне зниження рівня ЛПВГ та підвищення ЛПНГ, що свідчить про розвиток дисліпідемії як раннього прояву порушення ліпідного обміну.

Отримані результати можуть вказувати на потенційний ризик токсичного впливу ДЕФ на показники ліпідного профілю, що має значення для оцінки його впливу на обмін ліпідів в організмі.

**Ключові слова:** ліпопротеїни високої густини, ліпопротеїни низької густини, сироватка крові, дисліпідемія, диетилфталат.

## ABSTRACT

This bachelor's work is devoted to the study of the effect of diethyl phthalate (DEP) on lipid profile in the serum of white outbred rats. The study was conducted under oral conditions at doses of 2,5 mg/kg and 5,4 mg/kg of body weight of animals for 14 and 21 days.

It was established that under the influence of DEP there are changes in the concentrations of high-density lipoproteins (HDL) and low-density lipoproteins (LDL), which is most pronounced under the condition of longer administration and a higher dose of xenobiotic. Under the conditions of DEP action at a dose of 5,4 mg/kg for 21 days, a statistically significant decrease in the level of HDL and an increase in LDL were detected, which indicates the development of dyslipidemia as an early manifestation of lipid metabolism disorders.

The obtained results suggest a potential toxic effect of DEP on lipid profile parameters, which is important for assessing its impact on lipid metabolism within the body.

**Key words:** high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, blood serum, dyslipidemia, diethyl phthalate.

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ А.П. Чев'юк

(підпис)

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>6</b>
<b>1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>8</b>
1.1. Загальна характеристика різних фракцій ліпопротеїнів крові.....	8
1.1.1. Структура, класифікація та біологічна роль ліпопротеїнів.....	8
1.1.2. Ліпопротеїни низької густини.....	13
1.1.3. Ліпопротеїни високої густини.....	15
1.2. Роль змін співвідношення фракцій ліпопротеїнів у розвитку паталогічних станів.....	17
1.3. Механізми токсичної дії диетилфталату.....	19
<b>2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>23</b>
2.1. Об'єкт та методи досліджень.....	23
<b>3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....</b>	<b>27</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>33</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>34</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>40</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини

ЛПВГ – ліпопротеїни високої густини

ХМ – хіломікрон

ХС – холестерол

ТАГ - триацилгліцерол

ДЕФ – диетилфталат

МЕФ – моноетилфталат

## ВСТУП

У сучасних умовах стрімкого розширення хімічної промисловості, значну стурбованість викликає широке використання фталатів. Це складні ефіри фталевої кислоти, які застосовують як пластифікатори у виробництві пластмас, побутової хімії, косметичних засобів та медичних виробів [1]. Одним із найпоширеніших представників цієї групи є диетилфталат (ДЕФ), який відноситься до фталатів з коротким алкільним ланцюгом і має здатність легко вивільнятися із полімерних матриць у навколишнє середовище [2]. Оскільки ДЕФ не зв'язується ковалентно з полімерною основою, він здатен мігрувати у повітря, воду, харчові продукти або проникати через шкіру при контакті з пластиком, косметикою чи іншими побутовими виробами [3].

Відомо, що після надходження в організм ДЕФ метаболізується в основному до моноетилфталату (МЕФ), який виводиться із сечею і використовується як біомаркер впливу ДЕФ [4]. При цьому органами основної біотрансформації виступають печінка і нирки. Хоча МЕФ вважається менш токсичним порівняно з іншими фталатними метаболітами, експериментальні дані свідчать про його потенційну здатність впливати на метаболічні процеси, зокрема на ліпідний обмін [5].

Порушення ліпідного гомеостазу є важливим раннім маркером токсичної дії ксенобіотиків на організм. Ліпіди крові відіграють ключову роль у структурі клітинних мембран, запасанні енергії, регуляції гормонального балансу та є субстратами для синтезу стероїдів, жовчних кислот і вітаміну D [6]. У плазмі крові перенесення ліпідів відбувається за участі ліпопротеїнів, які класифікують за густиною на п'ять основних типів: хіломікрони, ліпопротеїни дуже низької, проміжної, низької та високої густини. Особливу роль у регуляції холестеролового обміну відіграють ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ) та ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ). Перші беруть участь у зворотному транспорті холестеролу до печінки, другі доставляють холестерол до периферичних тканин [7]. Надмірне накопичення ЛПНГ вважається одним із ключових чинників у розвитку атеросклерозу та серцево-судинних

захворювань, тоді як зниження рівня ЛПВГ асоціюється з погіршенням ефективності виведення холестеролу й підвищеним ризиком метаболічних порушень [8]. Такий дисбаланс у ліпопротеїновому профілі називають дисліпідемією, що є порушенням ліпідного обміну, та важливим чинником ризику при ожирінні, неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП), цукровому діабеті 2 типу та інших патологічних станах [9].

Сучасні дослідження свідчать про потенційний вплив фталатів на порушення ліпідного обміну. Зокрема, спостерігається накопичення ліпідів у печінці, пов'язаних з ліпідним метаболізмом [10]. Тому **метою роботи** було оцінити показники ліпідного профілю в сироватці крові щурів під впливом ДЕФ в різних дозах.

Для реалізації мети було поставлено такі **завдання**:

1. Визначити вміст ЛПВГ в сироватці крові щурів після введення ДЕФ у різних кількісних значеннях.
2. Дослідити рівень ЛПНГ в сироватці крові тварин під впливом ДЕФ в зазначених дозах.

## 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Загальна характеристика різних фракцій ліпопротеїнів крові

#### 1.1.1. Структура, класифікація та біологічна роль ліпопротеїнів

Ліпіди, відомі як «жири» – природні сполуки, які виконують численні біологічні функції, зокрема формування плазматичних мембран або сигнальних молекул, а також є джерелом енергії. Вони існують у кількох формах, включаючи жирні кислоти, гліцероліпіди, гліцерофосфоліпіди, сфінголіпіди та стерольні ліпіди. Кожен з цих підтипів ліпідів має різну молекулярну структуру та основні властивості. Зокрема, жирні кислоти становлять одну з базових категорій біологічних ліпідів і виконують роль основних структурних одиниць для синтезу більш складних ліпідних сполук. Вони поділяються на насичені та ненасичені залежно від наявності або відсутності подвійних зв'язків між атомами карбону. Гліцероліпіди утворюються на основі молекули гліцеролу, до якої приєднуються залишки жирних кислот. Найбільш типовим прикладом цього класу є триацилгліцерол (ТАГ) – сполуки, які містять три жирні кислоти та відіграють ключову роль у метаболізмі як джерело енергії та компонент дієтичних жирів. Стерольні ліпіди – підгрупа стероїдних ліпідів, мають у своїй основі тетрациклічну вуглеводневу структуру. Найважливішим представником цієї групи є холестерол (ХС), який входить до складу клітинних мембран та є вихідною сполукою для синтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів та вітаміну D. У харчовому середовищі ХС часто зустрічається у формі ефірів холестеролу, що утворюються в результаті зв'язування його з жирними кислотами через ефірний зв'язок. [11].

Оскільки ліпіди, зокрема ХС і ТАГ, є нерозчинними у воді, їх транспортування в кровеносному руслі відбувається у складі комплексів із білками, які називаються ліпопротеїнами. Значні об'єми жирних кислот, які надходять з їжею, транспортуються у формі ТАГ для запобігання їх токсичній дії на тканини. Ліпопротеїни виконують ключову роль в абсорбції й транспортуванні харчових ліпідів у тонкому кишечнику, доставці ліпідів з

печінки до периферичних тканин і у зворотному транспорті ХС, поверненні надлишкового ХС з тканин назад до печінки та кишечника. Окрім основної транспортної ролі, ліпопротеїни також беруть участь у нейтралізації токсичних гідрофобних і амфіпатичних сполук, зокрема бактеріальних токсинів. Відомо, що вони можуть зв'язувати ендотоксини грамнегативних бактерій і ліпотьохоеві кислоти грампозитивних бактерій, знижуючи їхню токсичність. Крім того, білкові компоненти ліпопротеїнів демонструють лізуючу активність проти деяких паразитів, а самі ліпопротеїни можуть нейтралізувати певні віруси. Таким чином, хоча основна роль ліпопротеїнів полягає в транспортуванні ліпідів, ці комплекси можуть виконувати й інші важливі біологічні функції [12]. За структурою ліпопротеїни являють собою складні частинки, які складаються з гідрофільної оболонки, утвореної з моношару фосфоліпідів, вільного холестеролу та амфіпатичних аполіпопротеїнів, що оточують гідрофобне ядро, заповнене ТАГ й ефірами холестеролу. Аполіпопротеїни, що є білковими компонентами ліпопротеїнів, локалізуються на їхній поверхні, частково вбудовуючись у фосфоліпідний моношар і взаємодіючи з його фосфоліпідами, стабілізують структуру ліпопротеїнів та забезпечують їх розчинність у плазмі крові (рис.1.1) [13].



**Рис.1.1. Структура ліпопротеїна**

Основним місцем синтезу аполіпопротеїнів є печінка, також незначна їх частина може утворюватися в тонкому кишечнику. У печінці на синтез

аполіпопротеїнів може впливати вживання алкоголю, введення гіполіпідемічних препаратів, дієта та різні гормони, естрогени, андрогени, інсулін, глюкагон і тироксин. Синтез аполіпопротеїнів у кишечнику переважно залежить від вмісту ліпідів у раціоні. Велика кількість досліджень підтверджує, що генетичні варіації, зокрема мутація гена аполіпопротеїну та утворення різних алельних поліморфізмів, призводять до утворення різних фенотипів аполіпопротеїну. Такі зміни можуть впливати на обмін ліпідів, їх транспорт, утилізацію в організмі, підвищуючи ризики розвитку гіперліпідемії, атеросклерозу, а також серцево-судинних захворювань [14]. Аполіпопротеїни класифікують на кілька родин, які традиційно позначаються латинськими літерами А, В, С, D, Е, L, F, H, M, N та R. Найчастіше виокремлюють п'ять основних сімейств А, В, С, D та Е, до яких належать десять ключових представників, а саме «АроА-I, АроА-II, АроА-IV, АроВ-48, АроВ-100, АроС-I, АроС-II, АроС-III, АроD та АроЕ, які, зв'язуючи ліпіди, утворюють ліпопротеїни різної густини. Відповідно, ліпопротеїни поділяються на кілька типів: хіломікрони (ХМ), ліпопротеїни дуже низької густини (ЛПДНГ), ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїни проміжної густини (ЛППГ) і ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ)» (табл. 1.1) [15].

Таблиця 1.1

### Класифікація ліпопротеїнів

Типи ліпопротеїнів	Розмір, нм	Основні ліпіди	Основні апопротеїни
ХМ	70-1200	ТАГ	АроВ-48, АроС, АроЕ, АроА-I, АроА-II, АроА-IV
ЛПДНГ	40-80	ТАГ	АроЕ, АроВ-100, АроС

ЛППГ	20-30	ТАГ, ХС	АроС, АроВ-100, АроЕ
ЛПНГ	18-20	ХС	АроВ-100
ЛПВГ	5-10	ХС, фосфоліпіди	АроА-I, АроА-II, АроС, АроЕ

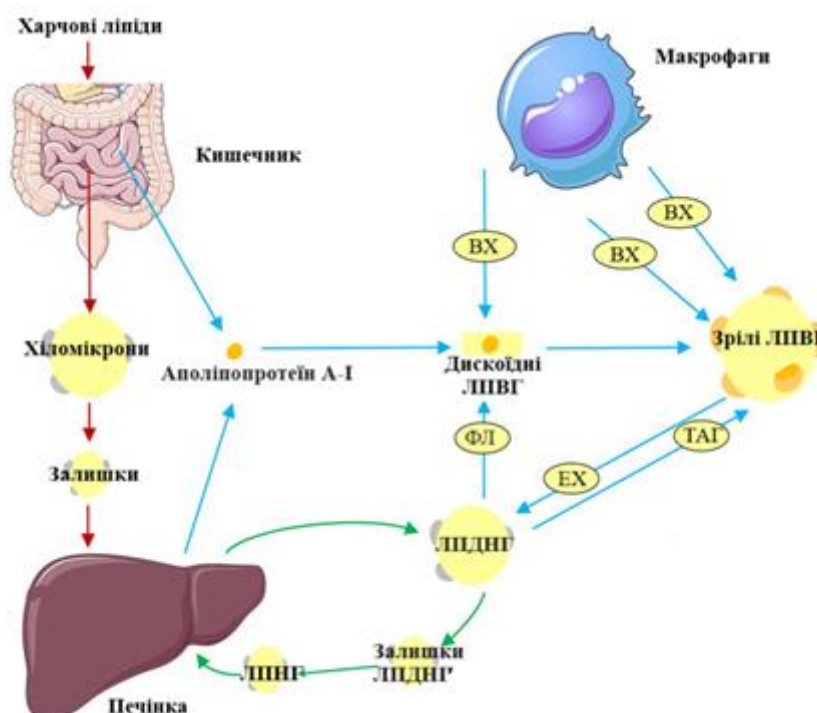
Окрім основної функції транспортування ліпідів та стабілізації структури ліпопротеїнів, деякі типи аполіпопротеїнів можуть активувати ферменти метаболізму ліпопротеїнів та розпізнавати рецептори. Завдяки цим біологічним властивостям та зв'язку з різноманітними захворюваннями, аполіпопротеїни привертають дедалі більше уваги дослідників [16].

Отже, ліпопротеїни відіграють центральну роль у транспортуванні ліпідів в організмі, їхнє ефективне переміщення між різними органами та тканинами. Залежно від структури й густини, вони виконують не лише транспортну, а й захисну функцію, зокрема беруть участь у знешкодженні токсичних речовин і взаємодії з імунною системою. Важливу регуляторну роль у цих процесах відіграють аполіпопротеїни, які здатні активувати ферменти та розпізнавати клітинні рецептори. Сукупність цих властивостей дозволяє розглядати ліпопротеїни як важливий елемент не тільки в нормальному метаболізмі, а й у розвитку деяких патологічних станів.

У контексті класифікації ліпопротеїнів доцільно зосередитися на особливостях кожної фракції, враховуючи їхній склад, функціональну роль у транспорті ліпідів, взаємодію з клітинами та участь у метаболічних процесах. Найбільшими за розміром серед ліпопротеїнів є ХМ – частинки, що формуються в ентероцитах тонкого кишечника після всмоктування жирів, звідки потрапляють спочатку в лімфатичну систему, а далі у кровообіг. ХМ складаються з основного центрального ліпідного ядра, яке складається переважно з ТАГ, проте, як і інші ліпопротеїни, вони містять естерифікований холестерол і фосфоліпіди. Основним структурним білком, що є незамінним, виступає АроВ-48. Однак він містить інші аполіпопротеїни, включаючи АроА,

АроС та АроЕ. ХМ мають густину нижче 0,93 г/мл і найнижчий вміст білка серед усіх ліпопротеїнів – лише 2%, що пояснює, чому вони мають таку низьку густину при ультрацентрифугуванні [17]. Основною функцією цих ліпопротеїнів є транспорт екзогенних дієтичних ТАГ до периферичних тканин, зокрема до м'язів та жирової тканини. У капілярах цих тканин ХМ взаємодіють з ліпопротеїнліпазою (ЛПЛ) – ферментом, прикріпленим до поверхні ендотелію судин, активність якого забезпечується АроС-II, присутнім у складі ХМ. Під дією ЛПЛ ТАГ, що містяться в ХМ, гідролізуються з вивільненням вільних жирних кислот, які надходять у клітини для подальшого метаболічного використання. У результаті часткового втрачання ТАГ, ХМ зменшуються в розмірах і перетворюються на хіломікроніві залишки. На цьому етапі більшість аполіпопротеїнів, зокрема АпоА та АпоС повертаються до частинок ЛПВГ, тоді як АпоЕ залишається на поверхні залишків. Завдяки цьому залишки ХМ розпізнаються рецепторами печінки, а саме ЛПНГ-рецептором і рецептором залишків ліпопротеїнів, та потрапляють у гепатоцити [18]. У клітинах печінки ТАГ та ефіри холестеролу об'єднуються з АроВ-100 за участі мікосомального білка переносу триацилглицеролів, формуючи новоутворені ЛПДНГ, які секретуються безпосередньо у кровообіг (рис.1.1.2) [19]. У крові новоутворені ЛПДНГ взаємодіють з ЛПВГ, отримуючи від них АроС-II та АроЕ, які забезпечують взаємодію з клітинними рецепторами, після чого вважаються зрілими ЛПДНГ. Такі ліпопротеїни транспортують ТАГ та ХС від печінки до периферичних тканин. Їхнє ядро на 50–70% складається з ТАГ, а головним структурним білком є АроВ-100. ЛПЛ, активована АроС-II, гідролізує ТАГ у складі ЛПДНГ. Унаслідок втрати значної частини ТАГ ЛПДНГ перетворюються на залишкові частинки, відомі як ЛППГ. Частина ЛППГ захоплюється печінкою завдяки наявності АроЕ або АроВ-100, а інша частина втрачає АроЕ і трансформується у ЛПНГ, які містять велику кількість ХС і транспортують його до периферичних тканин. Надлишковий ХС із тканин захоплюється

ЛПВГ і переноситься назад до печінки, беручи участь у зворотному транспорті ХС [20].



**Рис.1.2. Метаболізм різних фракцій ліпопротеїнів крові**

Таким чином, кожна фракція ліпопротеїнів крові виконує чітко визначені функції в ліпідному обміні, від транспорту екзогенних ТАГ до зворотного переносу ХС. Структурні відмінності між ХМ, ЛПДНГ, ЛППГ, ЛПНГ і ЛПВГ зумовлюють їхню взаємодію з різними клітинними рецепторами та ферментами. Послідовні трансформації ліпопротеїнів одна в одну забезпечують ефективне використання ліпідів у тканинах і контроль їхнього надлишку. Розуміння ролі кожної фракції дозволяє глибше оцінити механізми регуляції жирового обміну та їхній вплив на стан здоров'я.

### 1.1.2. Ліпопротеїни низької густини

У науковій літературі терміни «холестерол», «ліпопротеїни низької густини» та «холестерол ліпопротеїнів низької густини» нерідко

використовуються як взаємозамінні, що може спричинити непорозуміння. Однак для коректного розуміння їхньої ролі у метаболізмі ліпідів та оцінці серцево-судинного ризику важливо розмежовувати ці поняття. ХС виконує важливу структурну функцію в мембранах клітин, а також бере участь у біосинтезі жовчних кислот і стероїдних гормонів. Його транспорт у крові здійснюється переважно у складі АроВ-вмісних ліпопротеїнів, найбільшу частку таких у плазмі крові натщесерце становлять ЛПНГ. У клінічній практиці рівень ЛПНГ зазвичай не визначають безпосередньо, а оцінюють за концентрацією ХС [21].

За нормальних фізіологічних умов ЛПНГ складається з ядра, що містить ТАГ та ефіри холестеролу, оточеного поверхневим шаром, утвореним фосфоліпідами, вільним холестеролом і АроВ-100, який забезпечує транспорт гідрофобного ХС в крові. АроВ-100 є єдиним білковим компонентом ЛПНГ, він охоплює фосфоліпідний моношар частинки, утворюючи асиметричну кільцеподібну структуру. N- і C-кінці білка наближаються один до одного, формуючи виступаючу глобулярну ділянку на N-кінці [22].

ЛПНГ утворюються з ЛПДНГ у процесі гідролізу ТАГ ферментами ЛПЛ та печінковою ліпазою. Паралельно відбувається обмін ТАГ на ефіри холестеролу між ЛПДНГ і ЛПВГ за участі білка CETP. У результаті зменшення вмісту ТАГ та накопичення ХС густина частинок зростає, і ЛПДНГ послідовно перетворюються на ЛППГ, а далі на ЛПНГ. Основна функція ЛПНГ, це транспортування ендogenous ХС до клітин. Приблизно 2/3 частинок ЛПНГ видаляються шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу через ЛПНГ-рецептор, що експресується в печінці, наднирниках, статевих залозах тощо. Після інтерналізації в клітину частинка розщеплюється в лізосомах, АроВ-100 до амінокислот, ефіри холестеролу до вільного холестеролу. Близько третини ЛПНГ захоплюється макрофагами через рецептори-поглиначі, які не регулюються рівнем ХС. Це призводить до накопичення ліпідів і формування пінистих клітин, що є ознакою раннього прояву атеросклерозу. ХС у клітини надходить екзогенно через ЛПНГ або

синтезується ендогенно в печінці. За надлишку холестеролу активується SREBP-фактор, який пригнічує експресію рецепторів ЛПНГ і знижує поглинання нових частинок [23].

Отже, ЛПНГ є головними транспортерами ендогенного ХС, завдяки чому відіграють ключову роль у регуляції ліпідного обміну. Вони утворюються з ЛПДНГ у процесі гідролізу ТАГ і доставляють ХС до периферичних тканин. У клінічній практиці рівень ЛПНГ найчастіше оцінюють за концентрацією ХС в їх складі, що має важливе діагностичне значення.

### **1.1.3. Ліпопротеїни високої густини**

ЛПВГ це складові ліпопротеїнів крові, рівень яких пов'язують із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Ці частинки складаються з центрального гідрофобного ядра, збагаченого ефірами холестеролу і ТАГ, яке оточене поверхневим моношаром, що містить амфіпатичні ліпіди представлені фосфоліпідами та вільним холестеролом. Крім ліпідів, до структури ЛПВГ входять понад 85 білків, з яких ключову роль відіграють аполіпопротеїни. Найважливішими структурними білками є ApoA-I та ApoA-II, які складають близько 70% і 20% загальної білкової маси ЛПВГ. ApoA-I синтезується в кишечнику та печінці, тоді як ApoA-II виключно в печінці, обидва білки формують білкову оболонку частинок і забезпечують їх стабільність та функціональність [24]. Існує кілька підкласів ЛПВГ, залежно від стадії дозрівання, походження, а також білкового та ліпідного складу. Вони є гетерогенними за розміром, формою та щільністю. Найпростіша форма, це пре- $\beta$  ЛПВГ, що є дископодібними частинками, які складаються переважно з ApoA-I, фосфоліпідів і невеликої кількості ХС. Вони відіграють ключову роль у початковому активному поглинанні ХС з периферичних тканин, тому вважаються основним фактором запобігання утворенню атеросклеротичних бляшок. Серед зрілих форм розрізняють більші та багатші на ліпіди HDL2 і

HDL3, які є меншими, з вищим вмістом білків, зокрема ApoA-II і ферменту PON1, що зумовлює їхню антиоксидантну активність [25].

Утворення ЛПВГ починається в печінці та тонкому кишечнику, де синтезується їх основний білковий компонент ApoA-I. Безліпідний або малоліпідований ApoA-I секретується гепатоцитами та ентероцитами, а також може утворюватися при дисоціації з інших ліпопротеїнів. У взаємодії з транспортним білком ABCA1 він набуває фосфоліпідів та неестерифікованого холестеролу з клітин, формуючи дискоїдні пре- $\beta$  частинки. Надалі фермент LCAT естерифікує ХС, що призводить до формування ядра і перетворення цих частинок на зрілі сферичні ЛПВГ. У результаті постійного поглинання ліпідів з клітин або інших ліпопротеїнів, ЛПВГ зростають у розмірах, проходячи перехід від HDL3 ( $\alpha$ -ЛПВЦ3) до HDL2 ( $\alpha$ -ЛПВЦ2) [26].

Основною антиатерогенною функцією ЛПВГ є зворотний транспорт холестеролу (ЗТХ) – процес, за якого надлишок ХС виводиться з периферичних тканин, зокрема з макрофагів в атеросклеротичних бляшках, до печінки для подальшої утилізації. Виведення ХС здійснюється через активні мембранні транспортери ABCA1 та ABCG1, які передають ХС на частинки ЛПВГ, або шляхом пасивної водної дифузії за участі рецептора SR-BI. Вивільнений вільний холестерол естерифікується ферментом LCAT, після чого може бути видалений печінкою двома шляхами. Прямим шляхом через селективне поглинання ЛПВГ рецептором SR-BI, та опосередкованим шляхом перенесення ефірів холестеролу на ApoB-вмісні ліпопротеїни, які потім інтерналізуються рецептором ЛПНГ. Частинок ЛПВГ також можуть безпосередньо поглинатися гепатоцитами через ще недостатньо вивчені механізми [27].

Окрім основної ролі у зворотному транспорті ХС, ЛПВГ виконують низку інших функцій. Зокрема, вони зменшують запальні реакції в ендотеліальних клітинах та макрофагах, пригнічуючи активацію прозапальних сигнальних шляхів і знижуючи здатність моноцитів прикріплюватися до стінок судин, що, у свою чергу, уповільнює розвиток

атеросклерозу. Також, ЛПВГ виконують антиоксидантну функцію, захищаючи інші ліпопротеїни, особливо ЛПНГ, від окислення. Вони приймають гідропероксиди ліпідів та перетворюють їх у менш шкідливі форми, що згодом видаляються з кровообігу печінкою. Цю властивість посилюють антиоксидантні ферменти, такі як параоксоназа-1 (PON1) і PAF-АН [28]. Водночас сучасні дослідження свідчать, що за умов окислювального стресу, хронічного запалення або метаболічних порушень ЛПВГ можуть зазнавати модифікацій, втрачаючи свої атерозахисні властивості та набуваючи дисфункціональних або навіть атерогенних характеристик [29].

Отже, ЛПВГ є важливими учасниками ЗТХ, а також відіграють захисну роль у попередженні атеросклерозу. Їхня антиатерогенна дія пов'язана зі здатністю зменшувати запалення, нейтралізувати окислені ліпіди та взаємодіяти з іншими компонентами ліпідного обміну. Водночас тривають дослідження, які показують, що за умов хронічного запалення, окислювального стресу або метаболічних порушень ЛПВГ можуть втрачати свої захисні властивості та набувати дисфункціональних, а іноді й атерогенних ознак.

## **1.2. Роль змін співвідношення фракцій ліпопротеїнів у розвитку паталогічних станів**

Порушення співвідношення між фракціями ліпопротеїнів крові може мати суттєвий вплив на метаболічний гомеостаз та сприяти розвитку паталогічних станів. Особливу увагу приділено фракціям ЛПНГ та ЛПВГ, оскільки саме вони відіграють провідну роль у регуляції обміну ХС та мають найбільш виражений вплив на розвиток серцево-судинних і метаболічних захворювань. Зокрема, підвищення рівня ЛПНГ у плазмі крові часто пов'язують з атеросклерозом. Під час оксидативного стресу ЛПНГ зазнає перекисного окислення фосфоліпідів. У паталогічних умовах ApoB-вмісні ліпопротеїни проникають через ушкоджений ендотелій у субендотеліальну інтиму, де окислюються активними формами кисню і модифікуються в

оксидовані ЛПНГ. Це сприяє прикріпленню моноцитів до стінки судини, де вони перетворюються на макрофаги. Макрофаги відрізняються від більшості клітин тим, що здатні поглинати ХС у значно більших, майже необмежених кількостях. Це означає, що вони активно накопичують увесь ХС, який до них надходить. Коли рецепторні механізми перевантажуються, надлишок ХС починає відкладатися у стінках артерій у вигляді атеросклеротичних бляшок. Такі бляшки поступово звужують просвіт судин, часто безсимптомно протягом тривалого часу, і зрештою можуть призвести до їхньої повної блокади. Таке звуження судин унаслідок ліпідних відкладень відоме як атеросклероз і становить серйозний фактор ризику серцевого нападу або інсульту [30].

Підвищення рівня ЛПНГ не лише сприяє розвитку серцево-судинних захворювань, а й може відігравати ключову роль у формуванні порушень ліпідного обміну, зокрема дисліпідемії. Один із наслідків такого порушення, це накопичення ліпідів у гепатоцитах, що призводить до розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). У таких умовах ЛПНГ не виводяться ефективно, а надлишковий ХС і ТАГ депонуються в печінці, спричиняючи стеатоз. Прогресування цього процесу може вести до запального ураження печінки, фіброзу та порушення її функціонального стану [31].

Натомість, дослідження вказують, що зниження ЛПНГ позитивно впливає на зменшення ризику серцево-судинних захворювань та інших можливих патологічних станів, навіть за різних початкових рівнів ХС. Одним із природних факторів, що сприяють зниженню концентрації ЛПНГ у крові, є ЛПВГ, які забезпечують зворотне транспортування холестеролу, тобто перенесення його надлишку з тканин організму до печінки з подальшим виведенням. Саме завдяки цій захисній функції ЛПВГ часто називають «хорошим» холестеролом, на відміну від ЛПНГ, які отримали назву «поганий» через свою атерогенну дію, тобто здатність сприяти утворенню атеросклеротичних бляшок у стінках артерій [32].

Отже, порушення співвідношення між основними фракціями ліпопротеїнів крові, зокрема підвищення рівня ЛПНГ і зниження ЛПВГ, відіграє значну роль у розвитку метаболічних порушень. Надлишок ЛПНГ сприяє накопиченню ХС і ТАГ у печінці, що може призводити до формування стеатозу та прогресування НАЖХП. ЛПВГ, навпаки, беруть участь у ЗТХ та мають захисний ефект, знижуючи ризик розвитку цих змін. Якщо раніше дисліпідемія розглядалася переважно у контексті серцево-судинної патології, то сьогодні її вплив на печінку дедалі активніше досліджується.

### 1.3. Механізми токсичної дії диетилфталату

Багато хімічних добавок, що застосовуються у виробництві пластмас, становлять небезпеку для здоров'я людини. Ці речовини можуть впливати на організм як у процесі виробництва, так і через користування готовими виробами або проникнення у харчові продукти з пластикової упаковки. На основі досліджень було встановлено, що темпи впровадження нових хімічних речовин значно випереджають розвиток систем їхнього тестування та регуляторного контролю. Більшість таких сполук потрапляють у виробництво без повної оцінки токсичності та потенційного впливу на здоров'я. Фталати було визначено як одні з небезпечніших для здоров'я хімічних добавок у пластмасах. Ця група хімічних речовин отримали значну увагу науковців завдяки встановленому впливу як ендокринних і метаболічних деструкторів, а також через масштабність їх застосування у полімерній промисловості [33].

Фталати належать до синтетичних органічних сполук і є діестерами фталевої (1,2-бензолдикарбонової) кислоти, які найчастіше застосовуються у виробництві пластмас. Додавання фталатів до пластику підвищує гнучкість, податливість та еластичність жорстких полімерів, зокрема полівінілхлориду (ПВХ). Але вони також використовуються як неластифікатори у повсякденних продуктах, а саме в медичних виробах, засобах особистої гігієни, фарбах, пестицидах, добривах, харчовій упаковці та іграшках (табл.1.3) [34].

Таблиця 1.3

### Найбільш поширені фталати у промисловості

№	Назва фталату	Абревіатура	Основні джерела впливу
1	Диетилфталат	ДЕФ	Шампуні, парфуми, мило, лосьйони, косметична продукція, медичні препарати
2	Диметилфталат	ДМФ	Засоби від комах, пластик
3	Ди-н-бутилфталат	ДнБФ	Клеї, ущільнювачі, промислові розчинники
4	Ди(2-етилгексил)фталат	ДЕГФ	М'який пластик, іграшки, упаковки
5	Диізодецилфталат	ДізДФ	Резина, мастильні масла, покриття для підлоги, ізоляція кабелів та проводок
6	Дициклогексилфталат	ДЦГФ	Стабілізатори гуми, полімери

Оскільки фталати мають гідрофобні властивості та не ковалентно зв'язуються з полімерами, вони можуть легко вимиватися при контакті з ліпофільними рідинами, зокрема кров'ю та плазмою, так і в навколишнє середовище шляхом випаровування, вимивання або стирання. Ці речовини виявляються в різних об'єктах довкілля, у ґрунті, повітрі та воді, і на сьогодні розглядаються як повсюдні забруднювачі довкілля [35].

Фталати класифікуються як ендокринні руйнівники, і їхній вплив пов'язують з низкою негативних наслідків для здоров'я, зокрема порушенням репродуктивного розвитку, змінами у формуванні статевих органів у дітей, жіночим безпліддям та ендометріозом. Також фталати асоціюються з розвитком алергічних захворювань у дітей, а в дорослих з порушеннями

серцево-судинної системи, ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом і підвищеним рівнем ХС. Незважаючи на наявні дані, ці висновки потребують подальшого підтвердження, тому актуальним залишається проведення якісних досліджень, а також інформування населення про потенційні ризики та безпечніші альтернативи. [36].

Зважаючи на широке застосування фталатів у побутових товарах та наукові дані про їхній потенційно шкідливий вплив на здоров'я, у низці країн були запроваджені нормативні обмеження. Наприклад, у США згідно із Законом про безпеку споживчих товарів, заборонено постійний продаж дитячих іграшок та предметів догляду, якщо вміст ДЕГФ, ДБФ або ББФ перевищує 0,1%. У країнах Європейського Союзу межі допустимого вмісту фталатів у дитячих товарах та іграшках були встановлені ще раніше та охоплює шість сполук: ДЕГФ, ДЕФ, ББФ, ДІНФ, ДІДФ і ДНОФ [37].

ДЕФ безбарвна масляниста речовина без запаху, належить до фталатів із коротким алкільним ланцюгом і найчастіше використовується у засобах особистої гігієни, зокрема парфумах, шампунях, косметиці для макіяжу, догляду за шкірою та нігтями, а також як допоміжна речовина у фармацевтичній промисловості. Потрапляючи в організм через шкіру, вдихання або ковтання, ДЕФ метаболізується до моноетилфталату (МЕФ). Саме МЕФ є основним метаболітом, який виявляється в сечі й вважається найчутливішим та найспецифічнішим біомаркером впливу ДЕФ. Дослідження показали, що після перорального впливу на щурів ДЕФ переважно потрапляє в нирки та печінку, а потім відкладається в жир [38]. Докази токсичності для печінки в експериментальних дослідженнях на тваринах вказують про збільшення ваги печінки при впливі високих доз ДЕФ. Вплив ДЕФ на вагу печінки може бути зумовлений його дією як проліфератора пероксисом, що є поширеним механізмом серед фталатів, однак ДЕФ вважається відносно слабким проліфератором пероксисом. Тому, у змінах ваги печінки при вищому впливі ДЕФ відігравати можуть інші механізми. Одним із таких механізмів потенційно є дисліпідемія, яка виникає внаслідок порушення синтезу та

метаболізму ліпідів у печінці. Внаслідок їх накопичення та змінене співвідношення фракцій ліпопротеїнів можуть сприяти розвитку стеатозу, що в свою чергу проявляється у збільшенні розмірів і маси печінки [39].

Отже, фталати, зокрема ДЕФ, належать до поширених хімічних сполук, що активно використовуються в побутовій та косметичній продукції, незважаючи на їхній встановлений ендокринний і метаболічний вплив. Наявні експериментальні дані вказують на токсичність ДЕФ для печінки, зокрема на збільшення її маси, що може бути наслідком як проліферації пероксисом, так і порушення ліпідного обміну. У зв'язку з цим актуальним залишається проведення подальших досліджень, а також посилення інформування населення щодо потенційних ризиків і безпечніших альтернатив.

## 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1. Об'єкт та методи досліджень

Експериментальні дослідження проводили на безпородних, білих щурах віком 2,5-3 місяці та масою тіла 150-180 г. Тварини утримувалися у віварних умовах із забезпеченням повноцінного стандартного раціону та постійного доступу до питної води. Щурів розміщували групами по шість особин у клітці, забезпечуючи належні умови утримання відповідно до загальноприйнятих лабораторних стандартів.

Усі експериментальні процедури з лабораторними тваринами здійснювали відповідно до норм, передбачених Європейською конвенцією щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в наукових дослідженнях (Страсбург, 1986), а також згідно з положеннями етичних принципів, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики в Україні (Київ, 2001).

На початковому етапі дослідження тварин згідно з умовами експерименту було поділено на три окремі групи:

I група – інтактні тварини (контроль);

II група – щури, яким щоденно вводили ДЕФ у дозі 2,5 мг на кг маси тіла тварин;

III група – щури, яким щоденно вводили ДЕФ у дозі 5,4 мг на кг маси тіла тварин.

У кожній експериментальній групі знаходилося по 12 щурів. Тваринам вводили ДЕФ перорально впродовж 21 доби у дозах, що моделюють рівень впливу, характерний для людини. Процедуру евтаназії проводили на 14-й та 21-й день після початку введення ксенобіотика, під легким ефірним наркозом, відбираючи по шість тварин з кожної експериментальної групи. Кров забирали з сонної артерії у заздалегідь пронумеровані центрифужні пробірки. Отримані проби центрифугували протягом 15 хв при 1000 об/хв з метою одержання сироватки. Для оцінки показників ліпідного профілю та їх співвідношення в сироватці крові визначався рівень ХС ЛПВГ та ХС ЛПНГ.

## **Визначення холестеролу ліпопротеїнів високої густини у сироватці крові**

*Суть методу* полягає в здатності ЛПВГ залишатися в сироватці або плазмі крові після осадження ЛПДНГ і ЛПНГ гепарином у присутності іонів марганцю. У надосадовій рідині визначають концентрацію холестеролу.

### *Хід визначення*

Для визначення концентрації холестеролу в сироватці крові до 1,0 мл сироватки додавали 0,04 мл гепарину і ретельно перемішували. Після цього додавали 0,05 мл розчину хлориду марганцю, знову перемішували до утворення помутніння та витримували проби в льодяній бані протягом 30 хвилин. Далі зразки центрифугували при температурі 4 °С та швидкості 3000 об/хв упродовж 30 хвилин. У разі відсутності рефрижераторної центрифуги пробірки можна поміщати в центрифужні тримачі з додаванням рівноважної кількості льоду для підтримання температурного режиму. У отриманому центрифугаті в об'ємі 0,1 мл визначали вміст загального холестеролу за нижче вказаною методикою. У холосту пробу замість центрифугату вносили 0,1 мл стандартного розчину холестеролу. Після перемішування суміші термостатували при температурі 37 °С протягом 20 хвилин, а далі негайно проводили колориметрію при довжині хвилі 590–690 нм (з використанням червоного світлофільтра) в кюветі з оптичною довжиною шляху 5 мм відносно дистильованої води як контрольного зразка.

## **Визначення вмісту загального холестеролу ферментативним методом Триндера**

*Принцип методу* ґрунтується на тому, що етерифікований холестерол, під впливом холестеролестерази, гідролізується з утворенням вільного холестеролу та ЖК. За впливу холестеролоксидази, в присутності кисню, ХС окислюється в  $\Delta$ -4-холестенон з одночасним утворенням молекул перекису водню. Останній вступає в реакцію з 4-амінофеназоном і фенолом, у результаті чого утворюється забарвлений хіноніміновий комплекс.

Інтенсивність забарвлення, виміряна спектрофотометрично, прямо пропорційна концентрації загального холестеролу в пробі.

Визначення вмісту загального холестеролу у сироватці (плазмі) крові проводилось за допомогою набору реактивів, виготовлених українською компанією «Реагент». До складу набору входять:

1. Калібрувальний розчин – 1 мікропробірка з  $(1,6 \pm 0,1)$  мл холестеролу  $(5,20 \pm 0,08)$  ммоль/л
2. Ензимний реагент, рН  $(7,0 \pm 0,2)$  од рН – 2 флакона по  $(50,0 \pm 1,0)$  мл  
 фосфатний буфер  $(0,100 \pm 0,002)$  моль/л  
 4-амінофеназон  $(0,30 \pm 0,01)$  ммоль/л  
 фенол  $(30,0 \pm 0,6)$  ммоль/л; пероксидаза  $(1,5 \pm 0,1)$  Код/л,  
 холестеролестераза  $(200,0 \pm 4,0)$  Од/л  
 холестеролоксидаза  $(100,0 \pm 2,0)$  Од/л  
 детергент, активатор, стабілізатор.

#### *Хід проведення аналізу*

Аналіз проводили згідно з методикою розрахованою як для напівмакро- так і мікротваріантів постановки реакції. До кожної пробірки, у напівмакротваріанті, додавали 2,00 мл єдиного ферментативного реагенту, який попередньо прогрівали при температурі  $37^\circ\text{C}$  упродовж 5-10 хвилин. Після цього вносили 0,02 мл сироватки у дослідну пробу, 0,02 мл калібратора у калібрувальну пробу та 0,02 мл фізрозчину у холосту пробу. Усі компоненти ретельно перемішували й інкубували протягом 10 хвилин при температурі  $37^\circ\text{C}$  (або 20 хв – при  $25^\circ\text{C}$ , або 30 хв – при  $20^\circ\text{C}$ ). Оптичну густина дослідної та калібрувальної проб вимірювали проти холостої проби. Вимірювання оптичної густини дослідних та калібрувальних зразків здійснювали відносно холостої проби.

Розрахунки виконували за стандартною формулою:

$$C_{\text{холестеролу, ммоль/л}} = E_{\text{дослід}} / E_{\text{калібратор}} \cdot 5,2 \text{ де}$$

$C_{\text{холестеролу}}$  – вміст холестеролу в дослідному зразку, ммоль/л;

5,2 – вміст холестеролу в калібрувальному зразку, ммоль/л;

$E_{\text{дослід}}$  – екстинція дослідної проби, од. екстинції;

$E_{\text{калібратор}}$  – екстинція калібрувальної проби, од. екстинції.

### **Визначення ліпопротеїнів низької густини в сироватці крові турбидиметричним методом (по Бурштейну, Самаї)**

Принцип методу полягає в тому, що до сироватки крові додають хлорид кальцію та гепарин, унаслідок чого білки ЛПНГ та ЛПДНГ втрачають колоїдну стійкість. У результаті утворюється гепарин-ліпопротеїновий комплекс, який випадає в осад і зумовлює помутніння реакційної суміші. Ступінь мутності прямо пропорційна концентрації ЛПНГ і ЛПДНГ у зразку.

#### *Хід визначення*

Для визначення вмісту ЛПНГ у 0,2 мл сироватки крові вносили 2,0 мл розчину хлориду кальцію та 0,04 мл розчину гепарину. Отриману суміш ретельно перемішували, після чого протягом 4 хвилин вимірювали оптичну густину проби при довжині хвилі 590–690 нм (з використанням червоного світлофільтра) в кюветі з товщиною шару 5 мм проти дистильованої води.

Вміст ЛПНГ виражали в умовних одиницях – одиницях екстинції, помножених на 100.

### **Статистична обробка результатів**

Обробку експериментальних даних проводили на персональному комп'ютері з використанням табличного редактора Microsoft Excel 2010 for Windows. Для статистичної обробки отриманих результатів застосовували методи варіаційного аналізу із використанням t-критерію Стьюдента. У графіках дані представлено у формі середнього значення (M) з відповідною похибкою середнього (m). Відмінності між досліджуваними групами вважали статистично значущими за умови, що рівень імовірності становив  $p < 0,05$ .

### 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На сьогоднішній день фталати являються широко застосовуваними хімічними добавками, особливо у виробництві пластмас, медичних виробів, пакувальних матеріалів, косметики та побутових товарів. У зв'язку з активним повсякденним використанням таких виробів люди постійно зазнають впливу фталатів через проковтування, вдихання або при контакті зі шкірою. Багато досліджень визначають фталати як одні з найнебезпечніших сполук для здоров'я, оскільки вони діють як ендокринні та метаболічні руйнівники [40].

Фталати є складними ефірами фталевої кислоти та спиртів, що широко використовуються для надання гнучкості полімерним матеріалам. Залежно від довжини алкільного ланцюга вони поділяються на низько- та високомолекулярні, при цьому сполуки з короткими ланцюгами мають вищу токсичність. Одним із найпоширеніших низькомолекулярних фталатів є ДЕФ. Більшість таких сполук не утворюють хімічних зв'язків із полімером, а лише розміщуються між його ланцюгами, що зумовлює їх здатність легко вивільнятися у довкілля [41]. Вони можуть переходити в харчові продукти з пластикового посуду та упаковки, випаровуватися у повітря з будівельних матеріалів, меблів і синтетичних покриттів, а також виділятися із побутової хімії, парфумерії, фарб, лаків і засобів особистої гігієни. Особливу увагу привертає наявність фталатів у медичних виробках, звідки вони можуть вимиватися безпосередньо в організм пацієнта, що неодноразово було зафіксовано у незалежних дослідженнях і підтверджує масштабність проблеми та ризику хронічного впливу [42].

Оскільки печінка є основним органом біотрансформації фталатів, то надмірне або тривале надходження ксенобіотиків, зокрема ДЕФ, може негативно впливати на її функціональний стан. У процесі перетворень ДЕФ піддається гідролізу утворюючи МЕФ, наявність якого асоціюється з можливими несприятливими наслідками для здоров'я організму [43].

Ліпопротеїни плазми забезпечують транспорт ліпідів до різних тканин, де вони використовуються як джерело енергії, відкладаються про запас, а

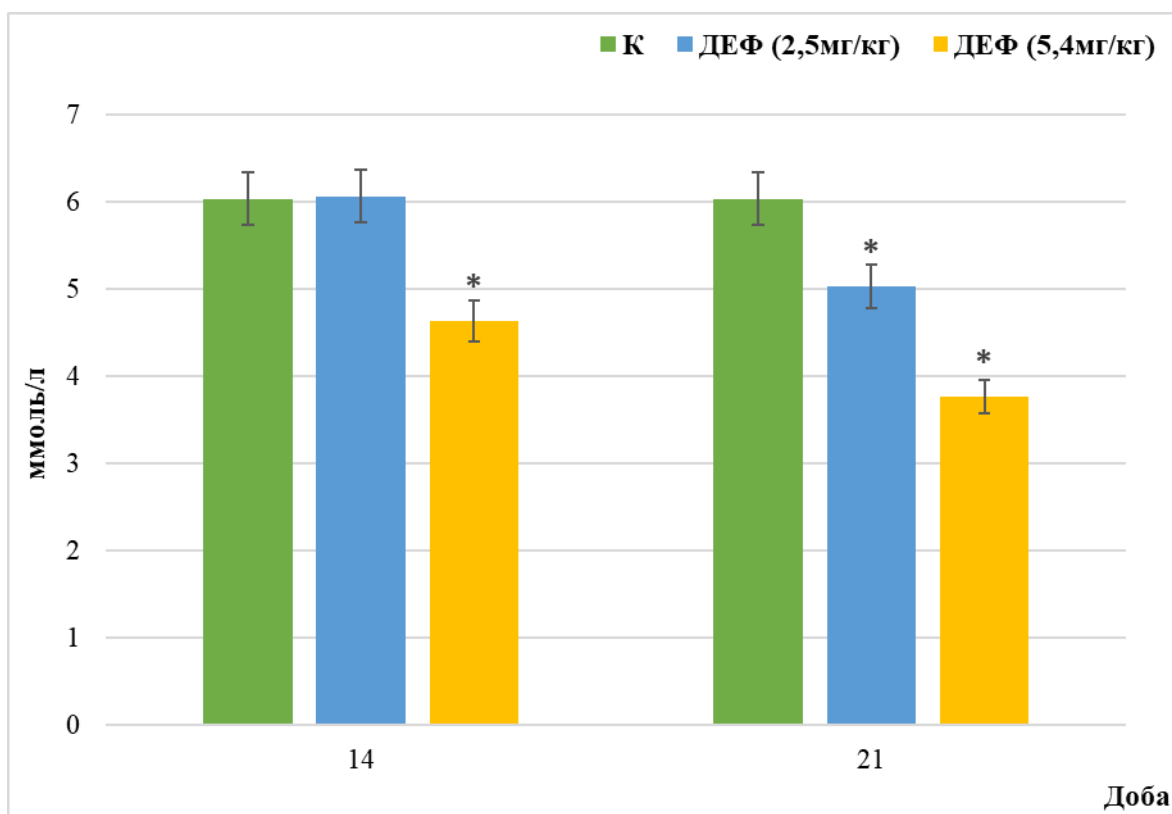
також залучаються до синтезу стероїдних гормонів і жовчних кислот. Їхній склад включає вільний і етерифікований холестерол, тригліцериди, фосфоліпіди та аполіпопротеїни, які виконують як структурну функцію, так і беруть участь у взаємодії з рецепторами та регуляції ферментативної активності. У кровообігу наявні п'ять основних класів ліпопротеїнів: хіломікрони, ЛПДНГ, ЛППГ, ЛПНГ та ЛПВГ [44].

Серед зазначених класів ліпопротеїнів найбільш чільне місце посідають ЛПВГ і ЛПНГ, оскільки саме вони найтісніше пов'язані з розвитком різноманітних патологічних станів, передусім серцево-судинних захворювань. ЛПНГ часто називають «поганим» холестеролом через їхню здатність транспортувати холестерол до периферичних тканин, де він може відкладатися в стінках судин та сприяти формуванню атеросклеротичних бляшок. Натомість ЛПВГ виконують захисну, антиатерогенну функцію, сприяючи зворотному переносу ХС з периферичних тканин до печінки, де він підлягає подальшому виведенню з організму. Порушення співвідношення між цими ліпопротеїнами, зокрема підвищення рівня ЛПНГ і зниження ЛПВГ, є характерною ознакою дисліпідемії [45].

З огляду на зазначене, у даному дослідженні було проаналізовано вплив ДЕФ на розвиток дисліпідемії, яка може виступати одним із чинників прогресування різних захворювань, зокрема хвороб печінки.

Результати дослідження ЛПВГ показали, що на 14-ту добу введення ДЕФ у дозі 2,5 мг/кг не зумовило змін у концентрації ЛПВГ. Проте за умов введення ДЕФ у дозі 5,4 мг/кг виявлено зниження рівня ЛПВГ у 1,3 рази у сироватці крові щурів порівняно з контрольною групою (рис.3.1).

Аналіз результатів показав, що на 21 добу введення ксенобіотика спостерігалось більш виражене зниження вмісту ЛПВГ у сироватці крові щурів. При введення дози ДЕФ 2,5 мг/мл рівень ЛПВГ знижувався у 1,2 рази, а при 5,4 мг/мл – у 1,6 рази порівняно з показниками контролю (рис.3.1).



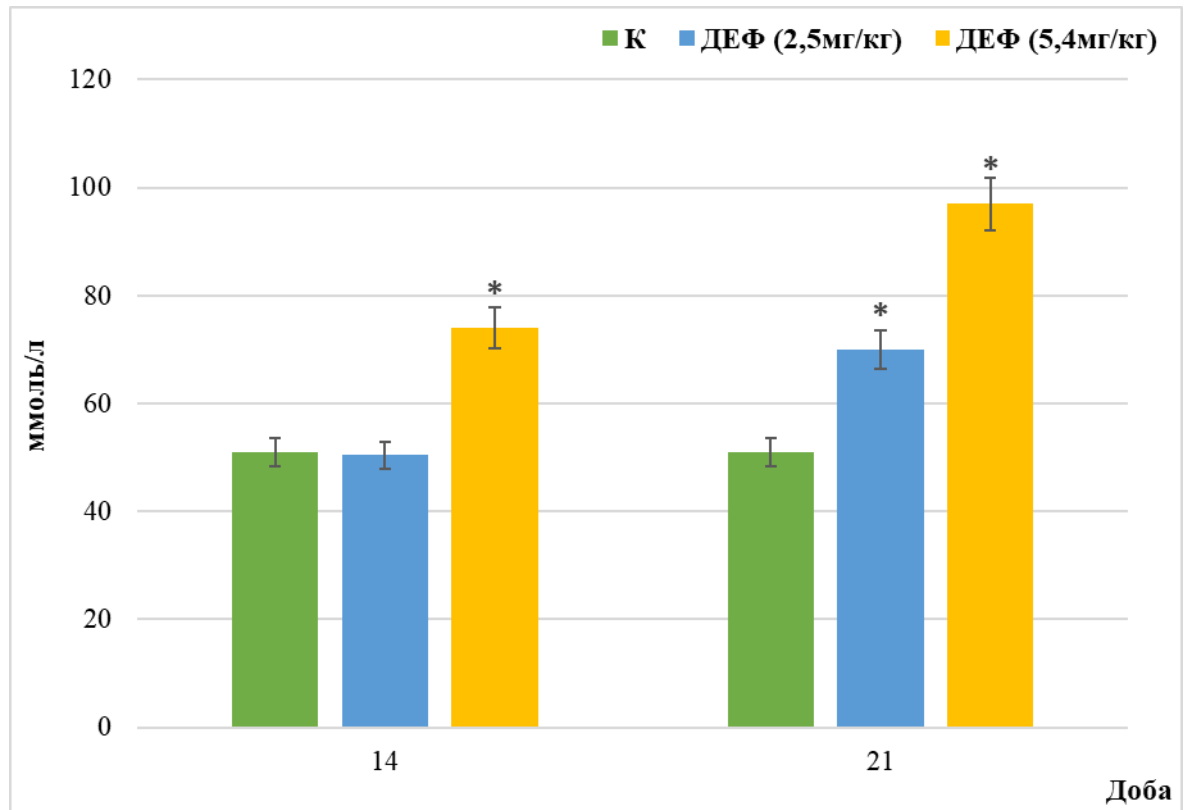
**Рис.3.1. Вміст ліпопротеїнів високої густини в сироватці крові щурів за умов введення диетилфталату**

*Примітка: К – інтактна група щурів (контроль); ДЕФ (2,5 мг/кг) – група щурів, яким вводили диетилфталат у дозі 2,5 мг на кг маси тіла тварин; ДЕФ (5,4 мг/кг) – група щурів, яким вводили диетилфталат у дозі 5,4 мг на кг маси тіла тварин; \* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками інтактної групи тварин (контролю),  $P < 0,05$ .*

Встановлені зміни можуть бути пов'язані саме з тривалістю введення ксенобіотика, оскільки виявлено зниження досліджуваних ліпопротеїнів за умов введення вищих концентрацій ДЕФ.

Зниження рівня ЛПВГ може бути свідченням дисліпідемії, що сприяє зміні співвідношення ЛПВГ до ЛПНГ. Щоб перевірити дане припущення, на наступному етапі було досліджено вміст ЛПНГ у сироватці крові щурів за таких самих умов введення ДЕФ. Результати дослідження ЛПНГ в сироватці крові показали, що на 14-ту добу введення ксенобіотика у дозі 2,5 мг/кг не

спостерігалось змін досліджуваного показника порівняно з контрольною групою тварин. Водночас за умов введення ДЕФ у дозі 5,4 мг/кг виявлено підвищення вмісту ЛПНГ у сироватці крові щурів у 1,4 рази порівняно із інтактними тваринами (рис.3.2).



**Рис.3.2. Вміст ліпопротеїнів низької густини в сироватці крові щурів за умов введення диетилфталату**

*Примітка: К – інтактна група щурів (контроль); ДЕФ (2,5мг/кг) – група щурів, яким вводили диетилфталат у дозі 2,5 мг на кг маси тіла тварин; ДЕФ (5,4мг/кг) – група щурів, яким вводили диетилфталат у дозі 5,4 мг на кг маси тіла тварин; \* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками інтактної групи тварин (контролю),  $P < 0,05$ .*

Встановлений факт може вказувати, що навіть нетривале надходження високих доз ДЕФ в організм сприяє дисліпідемії свідчення чого є підвищення ЛПНГ в сироватці крові.

При більш тривалому введенні ксенобіотика протягом 21 доби виявлено підвищення рівня ЛПНГ в обох досліджуваних групах. Проте таке підвищення було більш вираженим на 21-шу добу введення ксенобіотика у групі тварин, яким вводили вищі дози ДЕФ. Так, якщо за умов введення ДЕФ у дозі 2,5 мг/кг рівень ЛПНГ підвищувався у 1,3 рази, то за умов введення 5,4 мг/кг у 1,9 разів, що вказує на залежність рівня ЛП у крові від дози та тривалості введення ксенобіотика (рис.3.2).

У результаті досліджень, проведених за умов тривалого та надмірного введення ДЕФ піддослідним тваринам, нами було зафіксовано зміну співвідношення рівнів ЛПВГ і ЛПНГ. Порушення концентрації ліпопротеїнів у плазмі крові може свідчити про розвиток дисліпідемії, що безпосередньо пов'язано з патогенезом ожиріння. Для ожиріння характерні підвищення рівня ТАГ, зниження концентрації ЛПВГ, а також збільшення кількості дрібних щільних частинок ЛПНГ, що мають високу атерогенність [46].

Виявлений ліпідний дисбаланс, може бути зумовлений дією МЕФ, як основного метаболіту ДЕФ, що утворюється внаслідок його гідролізу в організмі. Попри обмежену кількість досліджень, присвячених саме МЕФ, встановлено, що інші близькі за хімічною структурою фталатні метаболіти, зокрема моноетилгексилфталат, здатні порушувати ліпідний обмін, сприяючи накопиченню жирів у гепатоцитах і розвитку метаболічних дисфункцій. З огляду на подібність механізмів дії цих сполук, не можна виключати потенційну участь МЕФ у розвитку дисліпідемії та пов'язаних з нею змін ліпопротеїнового профілю. Зокрема, МЕФ може потенційно порушувати зворотний транспорт холестеролу, впливаючи на функціонування ЛПВГ та знижуючи їхню ефективність у виведенні надлишкового ХС з тканин, імовірно шляхом зменшення активності транспортерів та ферментів, що беруть участь у цьому процесі. Також не виключається вплив МЕФ на метаболізм ЛПДНГ, що може зумовлювати зниження їх утилізації печінкою та сприяти накопиченню атерогенних фракцій у крові [47].

Сукупність таких змін є потенційним чинником розвитку дисліпідемії, яка, у свою чергу, може виступати патогенетичною ланкою ожиріння та пов'язаних із ним захворювань.

Накопичення ліпідів у гепатоцитах, зумовлене дисліпідемією та надмірним надходженням вільних жирних кислот, може сприяти розвитку жирової дистрофії печінки, яка є початковою ланкою у формуванні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). У разі відсутності відповідного лікування стеатоз може прогресувати до запальних форм НАЖХП, що зрештою підвищує ризик фіброзу, цирозу або навіть гепатоцелюлярної карциноми [48].

Отже, введення піддослідним тваринам помірнотоксичного ксенобіотика ДЕФ у підвищених дозах зумовило зміни концентрацій ліпопротеїнів високої та низької густини. Найбільш виражені зрушення спостерігалися на 21-шу добу введення, що свідчить про залежність ефекту від тривалості впливу. Отримані результати вказують на формування дисліпідемії, яка є ранньою ознакою метаболічних порушень і може слугувати пусковим механізмом розвитку інших патологічних станів.

## ВИСНОВКИ

1. Тритижневе введення ДЕФ супроводжується дозозалежним зниженням рівня холестеролу ЛПВГ у сироватці крові щурів, що найбільше виражене у групі тварин, яким ксенобіотик вводили у дозі 5,4 мг на кг маси.

2. Встановлено підвищення рівня холестеролу ЛПНГ в сироватці крові щурів вже на 14-ту добу введення ДЕФ у дозуванні 5,4 мг/кг. За умов тривалішого надходження ксенобіотика в організм досліджувальний показник підвищується як за умов введення ДЕФ у кількості 5,4 мг/кг, так і при введенні дози 2,5 мг/кг маси тварин.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Latini G., Del Vecchio A., Massaro M., Verrotti A., De Felice C. Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology*. 2006. Vol. 226. № 2–3. P. 90–98.
2. Wu Q., Liu Y., Wang Y., Wang C., Liu Y. Association between phthalate exposure and obesity risk: A meta-analysis of observational studies. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2023. Vol. 102. Article 104240.
3. Koch H.M., Calafat A.M. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos. Trans. R. Soc. B*. 2009. Vol. 364. № 1526. P. 2063–2078.
4. Wittassek M., Angerer J. Phthalates: metabolism and exposure. *Int. J. Androl.* 2008. Vol. 31. № 2. P. 131–138.
5. Schwedler G., Rucic E., Lange R., Conrad A. Phthalate metabolites in urine of children and adolescents in Germany: Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014–2017 (GerES V). *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2020. Vol. 225. Article 113444.
6. Feige J.N., Gelman L., Rossi D., Zoete V., Métivier R., Tudor C., Anghel S.I., Grosdidier A., Lathion C., Engelborghs Y., Michielin O., Wahli W., Desvergne B. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. № 26. P. 19152–19166.
7. National Research Council (US) Subcommittee on Phthalates. *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2008.
8. Nelson R.H. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim. Care Clin. Office Pract.* 2013. Vol. 40. № 1. P. 195–211.
9. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., Maroni J., Szarek M., Grundy S.M., Kastelein J.J., Bittner V., Fruchart J.C. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 13. P. 1301–1310.

10. Koch H.M., Calafat A.M. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos. Trans. R. Soc. B.* 2009. Vol. 364. № 1526. P. 2063–2078.
11. Vlachopoulos C., Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Aznaouridis K., Baou K., Xaplanteris P., Stefanadis C. Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2022. Vol. 118. № 3. P. 716–731.
12. Feingold K.R. Introduction to lipids and lipoproteins. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000–.
13. Ding N., Hah N., Yu R.T., Sherman M.H., Benner C., Leblanc M., et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Redox Biol.* 2018. Vol. 19. P. 339–349.
14. Khan A., Khan M.I., Iqbal Z., Khan M.Z., Khan S., Khan S., et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Med.* 2020. Vol. 9. № 10. P. 3554–3569.
15. Heurtault B., Saulnier P., Pech B., Proust J.-E., Benoit J.-P. Physico-chemical stability of colloidal lipid particles. *Biomaterials.* 2003. Vol. 24. № 23. P. 4283–4300.
16. Khan S., Khan M.I., Iqbal Z., Khan M.Z., Khan S., Khan S., et al. ApoPred: Identification of apolipoproteins and their subfamilies with multifarious features. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. Vol. 8. Article 621144.
17. Mamo J.C.L., Watts G.F., Barrett P.H.R. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. *Front. Endocrinol.* 2023. Vol. 14. Article 1322869.
18. Ginsberg H.N., Packard C.J. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from recent clinical trials. *Annu. Rev. Nutr.* 2020. Vol. 40. P. 77–103.
19. Santos R.D., Watts G.F., Mora S., et al. Spotlight on very-low-density lipoprotein as a driver of cardiometabolic disorders: implications for disease

progression and mechanistic insights. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. Article 993633.

20. Wang Y., Liu Y., Li Y., et al. Emerging evidence of pathological roles of very-low-density lipoprotein (VLDL). *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. № 8. Article 4300.

21. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., Watts G.F., Borén J. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. № 32. P. 2459–2472.

22. Yang Z., Hao D., Che Y., Zhang L., Zhang S. Structural basis and functional mechanism of lipoprotein in cholesterol transport. In: *Lipoproteins – Role in Health and Diseases*. IntechOpen, 2018.

23. Lin J. Low-density lipoprotein: biochemical and metabolic characteristics and its pathogenic mechanism. In: *Apolipoproteins, Triglycerides and Cholesterol*. IntechOpen, 2020.

24. Morvaridzadeh M., Zoubdane N., Heshmati J., Alami M., Berrougui H., Khalil A. High-density lipoprotein metabolism and function in cardiovascular diseases: what about aging and diet effects? *Nutrients*. 2024. Vol. 16. № 5. Article 653.

25. Khan S., Khan M.I., Iqbal Z., Khan M.Z., Khan S., Khan S., et al. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism and function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. № 23. Article 8985.

26. Lüscher T.F., Landmesser U., von Eckardstein A., Fogelman A.M. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ. Res.* 2014. Vol. 114. № 1. P. 171–182.

27. von Eckardstein A., Nordestgaard B.G., Remaley A.T., Catapano A.L. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur. Heart J.* 2023. Vol. 44. № 16. P. 1394–1407.

28. Kobayashi M., Yamazaki M., Hara K., et al. High-density lipoprotein in diabetes: structural and functional relevance. *J. Diabetes Investig.* 2024. Vol. 15. № 7.
29. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007. Vol. 18. № 4. P. 319–325.
30. Li Y., Zhang J., Schilling J.D., et al. The role of lipid metabolism in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *J. Diabetes Res.* 2020. Article ID 5245308.
31. Taher Z. A., Taher A. A., Radi S. An Update on Dyslipidemia Management and Medications: A Review // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, № 3. – Article e56255.
32. Craft N. Nutrition assessment. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
33. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 75. № 10. P. e139–e596.
34. Chen Q.; Wu W.; Liu X.; Zhang W.; Li H.; Qian Y. *Association of urinary phthalate metabolites with risk of hypertension in adults: a cross-sectional study.* Environment International. 2021. Vol. 155. Article 106903.
35. Кубашко А. В.; Герцюк М. М.; Деев В. А. *Фталати — питання біотоксичності щодо організму людини.* Український медичний часопис. 2018. № 1(2). С. 7–14.
36. Zhang Y.; Zhao Y.; Liu Q.; et al. *Prenatal phthalate exposure and neurobehavioral development: A prospective cohort study.* Environmental Pollution. 2023. Vol. 326. Article 121957.
37. Нетьосова К. Ю.; Євсєєва Л. В.; Журавель І. О.; Губін Ю. І. *Фталати в медичних виробках, вироблених із пластмас, як фактор ризику ендокринних порушень.* Збірник матеріалів XI науково-практичної конференції "Управління якістю в фармації". 2017. С. 59–61.

38. Tang-Peronard J.L.; Heitmann B.L.; Andersen H.R.; Steuerwald U.; Grandjean P.; Weihe P.; Jensen T.K. *Association between prenatal phthalate exposure and childhood overweight*. *Toxics*. 2019. Vol. 7. № 2. Article 21.
39. Ganguly S.; Das B.K.; Adhikari A.; Nag S.K. *Insights into the toxic impact of long-term exposure to diethyl phthalate on commercially important species *Catla (Labeo catla)**. *Environ. Sci. Eur.* 2025. Vol. 37. № 1. P. 12.
40. Zhao Y.; He Y.; Wang Q.; et al. *Mono-ethylhexyl phthalate (MEHP) inhibits cholesterol efflux in hepatocytes through downregulation of LXRA-dependent pathway*. *Toxicology Letters*. 2020. Vol. 328. P. 12–20.
41. Eales J.; Bethel A.; Galloway T.; Hopkinson P.; Morrissey K.; Short R. E.; Garside R. *Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews*. *Environment International*. 2022. Vol. 158. Article 106903.
42. Руднєва К. Є.; Зарубіна М. В.; Нардід Л. В. *Вплив матеріалу полімерної тари на результати експертного дослідження щодо виявлення фталатів*. *Теорія та практика судової експертизи і криміналістики*. 2019. Вип. 19. С. 281–288.
43. Cohen D.E.; Fisher E.A. *Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease*. *Seminars in Liver Disease*. 2013. Vol. 33. № 4. P. 380–388.
44. Wallner P.; Kundi M.; Hohenblum P.; Scharf S.; Hutter H.-P. *Phthalate metabolites, consumer habits and health effects*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. Vol. 13. № 7. Article 717.
45. Мітченко О. І.; Лутай М. І. *Рекомендації з діагностики та лікування дисліпідемій*. *Український кардіологічний журнал*. 2020. № 1. С. 5–15.
46. Blagov A.; Rufanov K.; Khokhlova I.; Sukhorukov V.; Goncharov A.; Pleshko E.; Orekhov A. *The significance of lipoproteins in the development of obesity*. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*. 2024. Vol. 16. № 1. Article 8.
47. Tian Y.; Xu M.; Shang H.; You L.; Yang J.; Jia X.; Yang H.; Wu Y.; Yang X.; Wan Y. *Differential disruption of glucose and lipid metabolism induced by*

*phthalates in human hepatocytes and white adipocytes*. *Toxics*. 2023. Vol. 12. № 3. Article 214.

48. Mato J.M.; Alonso C.; Nouredin M.; Lu S.C. *Biomarkers and subtypes of deranged lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease*. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25. № 24. P. 3009–3020.

## ДОДАТКИ

### Охорона праці та безпека у надзвичайних ситуаціях

Дозволяється працювати лише на заземлених об'єктах.

Приміщення хімічних лабораторій обладнуються вентиляцією, а місця можливого накопичення шкідливих хімічних речовин – відсмоктувачами.

Підлоги лабораторій повинні мати рівну, неслизьку, зручну для очищення поверхню, бути стійкими до дії механічних навантажень, вологи і агресивних середовищ.

Кожен працівник у лабораторії повинен мати закріплене за ним робоче місце.

Перед початком роботи слід одягти спецодяг (халат).

У спецодязі забороняється знаходитись за межами лабораторії.

При можливості скляний посуд і скляні частини замінюють пластиковими.

Нагріваючи рідину в пробірці або інших посудинах, їх тримають спеціальними утримувачами так, щоб отвір був спрямований від себе і працюючих поруч.

При перенесенні посудин із гарячою рідиною користуються рушником, посудину при цьому тримають обома руками: однією за дно, а другою за горловину.

При переливанні рідин (крім тих, що містять біологічний матеріал) користуються лійкою.

При розведенні речовин, що супроводжуються виділенням тепла, користуються термостійким хімічним посудом.

При роботі з кислотами та лугами виконують такі заходи безпеки:

- усю роботу з концентрованими кислотами та лугами проводять у витяжній шафі, користуючись при цьому окулярами, гумовими рукавичками та фартухом;

- концентровану кислоту відбирають із посудини тільки за допомогою спеціальної піпетки з грушею або сифоном;

- при приготуванні розчинів кислот спочатку в посудину наливають необхідну кількість води, а потім додають кислоту. Забороняється додавати воду в кислоту;

- при приготуванні розчинів лугів наважку лугу опускають у велику широкогорлу посудину, заливають необхідною кількістю води і старанно перемішують. Шматки лугу варто брати тільки щипцями;

- концентровані кислоти і луги виливають у раковину після попередньої їх нейтралізації.

При роботі з легкозаймистими речовинами (ефір, бензин, бензол, ацетон, спирт та ін.) дотримуються такої вимоги:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при ввімкненій вентиляції, вимкнутих газових пальниках і нагрівальних електроприладах.

Категорично забороняється:

- доручати проведення робіт із вогнебезпечними речовинами недосвідченому співробітнику;

- під час роботи в приміщенні запалювати сірники, палити, включати прилади, при роботі яких може виникнути іскра.

Після закінчення роботи із шкідливими речовинами необхідно:

- привести в порядок робоче місце;
- залишки шкідливих речовин здати на зберігання;
- старанно вимити руки з милом.

Забороняється використовувати речовини без етикеток та із закінченим терміном зберігання;

Після закінчення роботи необхідно вимити та висушити посуд, прибрати робоче місце, провітрити приміщення, відключити всі нагрівальні та освітлювальні прилади, закрутити водопровідні та газові крани.

Категорично забороняється працювати в лабораторії одному.

Виходячи з лабораторії, обов'язково перевірити, чи вимкнені газ, вода, електроенергія.

### **Надання першої допомоги**

При виникненні пожежі в лабораторії необхідно негайно вимкнути газ та нагрівальні прилади, прибрати легкозаймисті рідини, вогонь засипати піском. Великий вогонь гасять за допомогою вогнегасника. Не можна задувати палаючу рідину або заливати її водою. Якщо на людині палає одяг, її треба швидко закутати в ковдру, халат або покласти на підлогу і, перекочуючи, збивати полум'я.

У всіх лабораторіях у доступному постійному місці має бути аптечка з набором необхідних матеріалів і медикаментів.

При теплових опіках роблять примочку з розчином 2 %-го  $\text{KMnO}_4$ , а потім наносять мазь від опіків.

При хімічних опіках шкіри необхідно насамперед видалити речовину, що викликала опік, відповідним розчинником, а потім уражену ділянку обробити етиловим спиртом і змастити маззю від опіків.

При опіках кислотами ушкоджене місце обмивають водою з крану, а потім 3 % вим розчином натрій гідрогенкарбонату (питної соди); при опіках їдкими лугами – водою, а потім 2 %-вим розчином оцтової або борної кислоти і знову водою.

При опіках очей кислотою необхідно промити їх великою кількістю води, потім обробити тампоном, змоченим у розчині питної соди, і знову змити водою; при опіках очей лугом – промити їх великою кількістю води, потім обробити тампоном, змоченим у 2 %-му розчині борної кислоти, і знову промити водою. Після цього необхідно звернутись до лікаря.

При порізах склом у першу чергу необхідно пінцетом, попередньо промитим спиртом, видалити з рани видимі шматочки скла, рану промити дистильованою водою або протерти тампоном, змоченим в етиловому спирті,

а далі змастити 5 %-вим розчином йоду та забинтувати. Невеликі порізи можна заклеїти антисептичним пластиром.

При ураженні електрострумом насамперед необхідно відключити електроенергію, а потім, якщо необхідно, зробити штучне дихання та викликати швидку допомогу.

При інгаляційних ураженнях потрібно негайно вийти на свіже повітря.