

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ"**

ВАШКЕБА-БІТЛЕР Евеліна Михайлівна

УДК 616-099+615.75+616.36:615.32+66.061.54

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ
ЗАСТОСУВАННІ ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ХРОНУ ЗВИЧАЙНОГО**

14.03.04 — патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України".

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор **Фіра Людмила Степанівна**, державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", завідувач кафедри фармацевтичної хімії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Хара Марія Романівна**, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка МОНмолодьспорту України, професор кафедри фізичної реабілітації та валеології;

доктор медичних наук, професор **Заморський Ігор Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології.

Захист дисертації відбудеться 1 червня 2012 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 28 квітня 2012 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І. М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Медикаментозні ураження печінки є однією із важливих проблем сучасної гепатології, про що свідчить безперервний потік даних про гепатотоксичну дію багатьох лікарських засобів. Гострі токсичні ураження печінки викликають понад 1000 препаратів, серед яких є парацетамол, що широко використовується населенням (Gyamlani G.G. et al., 2003; Ушкалова Е.А., 2003; 2007). На теперішній час відсутні критерії діагностики медикаментозних уражень печінки, недостатньо з'ясованими залишаються питання їх патогенезу, а способи корекції структурно-функціональних розладів цього органу ще не зовсім досконалі.

В основі розвитку гепатотоксичної дії парацетамолу лежить активація монооксигеназ ендоплазматичного ретикулуму печінки й процесів ліпідної пероксидації, що супроводжується пригніченням другої фази біотрансформації даного лікарського засобу з накопиченням високореактивних метаболітів, які ініціюють пошкодження печінки (Посохова К.А. та ін., 2009).

Багатьма дослідженнями встановлено, що суттєву роль у механізмі розвитку та прогресування токсичних і медикаментозних уражень печінки відіграє вплив отрути на стан окисного гомеостазу організму, порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги за умов впливу на організм чинників різного генезу (Пентюк О.О., 2001; Скрыпник И.Н., 2008; Graham G.G. et al., 2003).

У зв'язку з ростом частоти захворювань гепатобіліарної системи, що характеризуються прогресуючим перебігом і несприятливим медико-соціальним прогнозом, досить актуальною є оптимізація патогенетично обгрунтованої терапії при хронічних та гострих захворюваннях печінки, які супроводжуються цитолітичним синдромом. Однак, лікарські засоби з антиоксидантними та антирадикальними властивостями, які існують на сьогодні, є, в основному, препаратами синтетичного походження, які самі здатні негативно впливати на стан печінки. Саме тому останнім часом велика увага приділяється пошуку та розробці високоефективних гепатопротекторів серед лікарської рослинної сировини.

Більшість уражень гепатобіліарної системи, незалежно від чинників, призводять до значних змін секреції жовчі, які поглиблюються за рахунок пошкодження дрібних жовчних ходів. Розлади жовчовидільної функції печінки супроводжуються деструктивними змінами клітинних мембран гепатоцитів (Ивашкин В.Т., 2002; Трубич Н.Я., 2009). Тому сучасні терапевтичні схеми передбачають застосування препаратів з гепатопротекторними та гепаторегенераційними властивостями.

Усім цим вимогам відповідають фітопрепарати, важливими особливостями яких є широкий діапазон терапевтичних доз, здатність активно впливати на уражені мембранно-клітинні структури та метаболічні процеси, висока біо-доступність, м'яка дія на організм та фізіологічна корекція порушених функцій, низькі токсичність та алергенність, і у багатьох випадках, – ціна (Яковлева Л.В. и др., 2001; Сур С. та ін., 2002; Чернов Ю.Н. и др., 2004). Враховуючи вищезазначене, як перспективну сировину для створення вітчизняного гепатопротектора було вибрано надземну частину

хрону звичайного, яка містить поліфенольні сполуки, вітаміни, пероксидазу та інші біологічно активні речовини, що забезпечують гепатопротекторну дію (Чекман І.С., 2001; Александрова Е.Ю., 2004; Корсун В.Ф., 2008).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" "Фармакогностичне вивчення деяких видів лікарських рослин" (№ держреєстрації 0105U004109).

Мета дослідження. З'ясувати в динаміці особливості перебігу парацетамолового ураження печінки та дослідити за цих умов гепатопротекторні властивості екстракту з надземної частини хрону.

Завдання дослідження.

1. Дослідити активність прооксидантної та антиоксидантної систем у щурів в динаміці розвитку токсичного ураження печінки парацетамолом.
2. Вивчити показники жовчовидільної та знешкоджувальної функцій печінки в динаміці розвитку парацетамолової інтоксикації.
3. Встановити особливості мембранодеструктивних процесів в динаміці розвитку токсичного ураження печінки парацетамолом.
4. З'ясувати антиоксидантну активність екстракту надземної частини хрону в динаміці розвитку токсичного ураження печінки парацетамолом.
5. З'ясувати гепато- та мембранопротекторні властивості екстракту надземної частини хрону звичайного та довести його ефективність за умов парацетамолового ураження печінки.
6. Дослідити особливості структурної організації печінки за умов токсичного ураження парацетамолом та корекції екстрактом надземної частини хрону звичайного.

Об'єкт дослідження – парацетамолове ураження печінки.

Предмет дослідження – показники вільнорадикального окиснення, ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантної системи, ендогенної інтоксикації, жовчовидільна та знешкоджувальна функції печінки в організмі тварин, уражених парацетамолом після корекції екстрактом з надземної частини хрону звичайного.

Методи дослідження: біохімічні (для визначення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, стану антиоксидантної системи та ступеня цитодеструктивних процесів); функціональні (для оцінки жовчовидільної та знешкоджувальної функцій печінки). Для підтвердження гепатотоксичності парацетамолу проводили морфологічні дослідження (вивчення структури печінки з відповідними методами забарвлення та контрастування). Для аналізу отриманих результатів використовували статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі проведення біохімічних та морфологічних досліджень поглиблено існуючі уявлення про патогенез парацетамолового ураження печінки, з'ясовано стан жовчовидільної та знешкоджувальної її функцій.

Вперше в динаміці (протягом 10 днів) досліджено метаболічні порушення в організмі тварин, уражених парацетамолом. Встановлено, що парацетамол в дозі 1250 мг/кг активує процеси ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків, пригнічує активність антиоксидантної системи в крові та печінці щурів, збільшує проникність мембран гепатоцитів, порушує жовчовидільну та детоксикаційну функції печінки, що ускладнюється розвитком ендогенної інтоксикації. Доведено, що парацетамол у зазначеній дозі викликає некротично-дистрофічні зміни та розлади мікроциркуляції в паренхімі печінки та слизовій оболонці шлунка. Отримані дані дозволили вперше запропонувати патогенетичну схему розвитку порушень в ураженому парацетамолом організмі, а також виявити ланки, які можна відкорегувати для зменшення ступеня пошкодження печінки.

Вперше на моделі парацетамолового ураження печінки доведено коригуючий вплив екстракту з надземної частини хрону звичайного, який полягає у зменшенні активності вільнорадикального окиснення, покращенні стану антиоксидантної системи, жовчовидільної та детоксикаційної функцій печінки щурів. Доведення гепатопротекторних та мембраностабілізуючих властивостей екстракту з надземної частини хрону в експерименті *in vivo* дозволяє пропонувати використання цього коригуючого чинника для подальшого дослідження з метою введення його в практичну медицину.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати можуть бути використані в клініко-лабораторній практиці для діагностики ступеня тяжкості токсичного ураження печінки парацетамолом. Для корекції виявлених порушень в умовах парацетамолового ушкодження запропоновано використання екстракту з хрону звичайного, що дозволить в подальшому виготовити на його основі гепатопротекторні та антиоксидантні засоби.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у лекційний курс кафедр патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського", ДВНЗ "Ужгородський національний університет", Національного фармацевтичного університету, ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. За результатами роботи отримано позитивне рішення щодо патенту на корисну модель "Спосіб корекції медикаментозних уражень печінки".

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури з досліджуваної проблеми, поставлено мету, сформульовано завдання дослідження, змодельовано парацетамоловий гепатит, проведено вивчення жовчовидільної та знешкоджувальної функцій печінки, досліджено стан вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи, проведено вивчення гострої токсичності екстракту з надземної частини хрону

звичайного та доведено його антиоксидантні, гепато- та мембрано-протекторні властивості. Самостійно проведено статистичну обробку результатів, оформлення дисертаційної роботи, аналіз та узагальнення результатів дослідження. Разом з науковим керівником розроблено програму наукових досліджень, сформульовано висновки.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, та актах впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані в процесі виконання дисертаційного дослідження. Проведена підготовка матеріалів до публікації. Виконання морфологічних досліджень здійснювались за консультативної допомоги співробітників кафедри патологічної анатомії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського".

Апробація результатів роботи. Результати роботи оприлюднені на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю професора О.О. Столярчука „Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина” (Вінниця, 2010), науково-практичній конференції “Актуальні питання теоретичної медицини” (Суми, 2011), міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів лікарських препаратів” (Тернопіль, 2011), 71 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки "Сучасні аспекти медицини і фармації" (Запоріжжя, 2011).

Публікації. Основні положення роботи висвітлені в 11 публікаціях, із них 3 – у фахових виданнях, 3 – у наукових журналах та 5 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, шести розділів (огляд літератури з теми дослідження, опис матеріалів і методів дослідження, 3 розділи, що вміщують результати власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження), висновків, списку використаних джерел, додатків. Роботу викладено на 175 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 139 сторінок), ілюстровано 31 таблицею та 35 рисунками. Список використаних джерел налічує 236 найменувань, з них 70 латиницею. Робота містить 10 додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Досліди проведені на 163 білих нелінійних щурах-самцях масою тіла 150-170 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського", 6 морських свинках та 3 кролях.

Моделлю токсичного ураження тварин слугувала інтоксикація парацетамолом, який тварини отримували одноразово щоденно протягом 2-ох днів інтрагастрально з допомогою зонда у ви-

гляді 1 % крохмального розчину в дозі 1250 мг/кг. Евтаназію з використанням тіопенталу натрію проводили на 3-ю, 10-у доби після першого введення парацетамолу. Кров забирали із серця тварин. Досліджували гомогенат печінки, цільну кров та сироватку крові.

Усі піддослідні щури були поділені на такі групи: 1 – контрольні щури (інтактні, яким вводили фізіологічний розчин); 2 – тварини, отруєні парацетамолом; 3 – уражені парацетамолом тварини, що отримували густий екстракт з хрону; 4 – уражені парацетамолом тварини, яким щоденно вводили препарат силімарин.

Густий екстракт (10 %) з надземної частини хрону тварини отримували щоденно внутрішньошлунково в дозі 150 мг/кг. Ця доза на моделі парацетамолового ураження тварин була підібрана експериментально як мінімальна діюча з трьох використаних – 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг. Силімарин вводили внутрішньошлунково щоденно в дозі 50 мг/кг протягом всього експерименту (Марчишин С.М. та ін., 2006).

Експерименти проводили згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001) та узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, Франція, 1985). Комісією з біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" (протокол № 9 від 16 листопада 2011 року) порушень морально- етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Жовчовидільну функцію печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення та вмістом у жовчі холестеролу на жовчних кислот (Блюгер А.Ф., 1983). Вивчення детоксикуючої функції печінки у щурів проводили за допомогою гексеналового сну (Гижларян М.С., 1976) та визначення деметилазної та гідроксилазної активності (Орехович В.Н., 1977). Активність окиснювальних процесів оцінювали за вмістом ТБК-АП (Луцак В.І., 2004) та продуктів ОМБ (2,4-динітрофенілгідразонів) (Дубініна О.Ю., 2001). Стан антиоксидантної системи визначали за активністю каталази (Королюк М.А., 1988), СОД (Чевари С. и др., 1985), вмістом відновленого глутатіону (Ellman G.L., 1959) та церулоплазміну (Мжельская Т.И., 2000). Функціональний стан печінки та проникність плазматичних мембран гепатоцитів оцінювали за активністю АлАТ та АсАТ (Камышников В.С., 2000), ЛФ (Гонський Я.І. та ін., 2001). Ушкодження еритроцитарної мембрани вивчали за ЕП (у %) (Гонський Я.І. та ін., 2001). Для гістологічних досліджень брали печінку та шлунок піддослідних тварин на 3-тю та 10-ту доби розвитку гепатиту. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином (Паламарчук О.В., 2003). Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на ПК за допомогою програм "Microsoft Excel" та "STATISTICA 6,0" з розрахунку середніх величин, їхніх похибок, критерію Стьюдента (Лапач С.Н. и др., 2000). Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами встановлено, що на фоні введення парацетамолу в дозі 1250 мг/кг у печінці та сироватці крові щурів відбувалась активація процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків. На 3-ю добу від початку експерименту збільшувався вміст ТБК-АП в сироватці крові у 2,4 раза. На 10-ий день спостереження цей показник практично не змінювався і залишався збільшеним у 2,2 раза ($p < 0,05$).

Останнім часом у літературі з'явилися повідомлення, в яких вказується, що процесам переокиснення піддаються не тільки ліпіди, а й білкові компоненти мембран. Дослідження показників ОМБ показали, що в сироватці крові щурів після ураження їх парацетамолом проходило збільшення вмісту 2,4-ДНФГ нейтрального (370 нм) та основного характеру (430 нм). Вміст 2,4-ДНФГ нейтрального характеру в сироватці крові на 3-ю добу від початку дослідження збільшився на 50 %, на 10-ий день це збільшення становило 35 % ($p < 0,05$). При вивченні вмісту 2,4-ДНФГ основного характеру відмічено достовірне зростання показника на 21 % в сироватці крові на початку експерименту (3-я доба) та на 12 % на 10-ий день.

Дослідження вмісту продуктів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків у печінці щурів за парацетамолової інтоксикації показало, що на 3-ю добу після ураження парацетамолом у печінці щурів вміст ТБК-АП збільшився у 2,5 раза, на 10-ий день – у 2,4 раза ($p < 0,05$). Аналогічна закономірність була встановлена при вивченні активності окиснювальної модифікації білків. Достовірне підвищення вмісту 2,4-ДНФГ нейтрального характеру в печінці тварин відмічалось в обидва терміни дослідження: на 3-ю добу збільшення становило 30 %, на 10-у добу – 22%.

Отримані результати свідчать про суттєву активацію вільнорадикальних процесів при ураженні парацетамолом, що проявляється накопиченням продуктів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків як в сироватці крові, так і в печінці щурів.

У піддослідних тварин внаслідок інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення відбувалося пригнічення активності антиоксидантної системи. Про це свідчило зниження у сироватці крові активності каталази в 1,4 раза та вмісту відновленого глутатіону – в 1,3 раза на 3-ю добу експерименту (табл. 1). На 10-у добу дослідження активність каталази в сироватці крові залишалася нижчою за показник контрольних щурів на 26 %, а вміст відновленого глутатіону – на 24 %. Аналогічну динаміку зазначених показників встановили при дослідженні печінки. Зміни були достовірними ($p < 0,05$) як на 3-ю, так і на 10-у доби після ураження парацетамолом.

Таблиця 1

Активність каталази та вміст відновленого глутатіону в сироватці крові щурів, уражених парацетамолом, ($M \pm m$)

Групи тварин	Каталаза, мкат/л	Відновлений глутатіон, ммоль/л
	Т е р м і н д о с л і д ж е н н я, доба	

	3-я	10-а	3-я	10-а
Контрольні, n = 6	7,80 ± 0,30		4,75 ± 0,15	
Уражені, n = 12	5,40 ± 0,19*	5,80 ± 0,21*	3,55 ± 0,12*	3,60 ± 0,20*

Примітка: * - вірогідні зміни між контрольними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$).

На 3-ю добу після введення парацетамолу в сироватці крові щурів знизилась активність супероксиддисмутази на 31 %, а на 10-ий день активність даного ензиму становила 72 % від рівня контрольних тварин. Вміст церулоплазміну в сироватці крові на 3-ю добу експерименту зріс в 1,5 раза, а на 10-у добу переважав значення контрольних тварин у 1,7 раза. Така динаміка відображає здатність ензиму вловлювати ОН-радикали і вступати в реакцію їх знешкодження у більш ранні терміни активації процесів вільнорадикального окиснення.

Значне нагромадження продуктів вільнорадикального окиснення чинить токсичний вплив на проникність плазматичних мембран. За змодельованих умов активність маркерних ферментів ушкодження гепатоцитів (амінотрансферази) у сироватці крові зросла, що підтверджувало розвиток парацетамолового гепатиту. Так, активність АлАТ на 3-ю добу дослідження збільшилася в 1,7 раза, АсАТ – в 1,3 раза (табл.2), а на 10-у добу – в 1,9 та в 1,4 раза відповідно. Аналогічна закономірність була встановлена при дослідженні активності лужної фосфатази. Як на 3-ю, так і на 10-у доби величина цього показника була в 1,5 раза більшою, ніж в контрольних тварин.

Таблиця 2

Активність амінотрансфераз та лужної фосфатази в сироватці крові щурів, уражених парацетамолом, (M±m)

Групи тварин	АлАТ, мкмоль/л год		АсАТ, мкмоль/л год		ЛФ, ммоль/л	
	Т е р м і н д о с л і д ж е н н я, доба					
	3-я	10-а	3-я	10-а	3-я	10-а
Контрольні, n = 6	0,25 ± 0,02		0,36 ± 0,03		3,86 ± 0,11	
Уражені, n = 12	0,42 ± 0,03*	0,48 ± 0,02*	0,48 ± 0,03	0,50 ± 0,04*	5,82 ± 0,13*	5,90 ± 0,17*

Примітка: * - вірогідні зміни між котрольними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$).

У печінці уражених тварин активність досліджуваних ферментів знижувалася. Зокрема, активність АлАТ на 3-ю добу експерименту була в 1,4 раза нижчою, на 10-ий – в 1,3 раза порівняно з контролем, АсАТ – відповідно на 15 та 10 %. Активність лужної фосфатази на 3-ю добу спостереження знизилася 12 %, на 10-у добу – на 14 % (рис. 1). Отримані результати підтвердили гепатотропність парацетамолу та факт розвитку медикаментозного гепатиту в щурів.

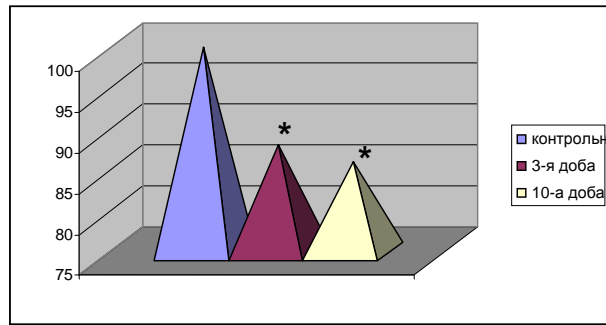


Рис. 1. Активність лужної фосфатази в печінці щурів, уражених парацетамолом, %.

Про токсичний вплив парацетамолу на організм тварин та плазматичні мембрани свідчило також збільшення еритроцитарного індексу інтоксикації, що на 3-ю добу після введення препарату становило 1,3 раза, на 10-ту добу – 15 %.

Враховуючи важливу роль процесів детоксикації у знешкодженні токсичних метаболітів парацетамолу, дослідили стан мікросомальної системи окиснення печінки. Після відтворення медикаментозного її ураження реєстрували тривалість гексеналового сну (у хвиликах). Дослідження проводили на 3-ю добу з моменту потрапляння токсиканта в організм. У цей період час біотрансформації гексеналу в печінці (тривалість сну) був на 27 хв. тривалішим, ніж у щурів контрольної групи. Пригнічення детоксикаційної функції печінки при парацетамоловому гепатиті було підтверджено результатами дослідження деметилазної та гідроксилазної активностей. На 3-ю та 10-у доби після введення парацетамолу деметилазна активність печінки знизилася на 35 та 19 %, а гідроксилазна – на 33 та 13 % відповідно.

Отже, введення в організм щурів парацетамолу в дозі 1250 мг/кг призводить до пригнічення системи мікросомального окиснення, на що вказує зниження активності монооксигеназ та подовження тривалості гексеналового сну.

Токсичний медикаментозний гепатит, викликаний парацетамолом, супроводжувався достовірним ($p < 0,05$) зменшенням на 3-ю добу експерименту об'єму виділеної жовчі в 1,4 раза та швидкості її секреції в 1,7 раза, що свідчило про виражені порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Такі зрушення можна пояснити розвитком цитолітичного синдрому, викликаного токсичним впливом парацетамолу на печінку.

Після введення парацетамолу вміст холестеролу в жовчі зменшувався на 33 %, у той самий час в сироватці крові відмічалася достовірне його збільшення в 1,6 раза (рис.2). Гіперхолестеринемія на тлі зниження вмісту холестеролу у жовчі свідчить про розвиток синдрому холестазу. Крім цього, підвищення вмісту холестеролу є компенсаторною реакцією у відповідь на активацію вільно-радикальних процесів, що мають місце при парацетамоловому гепатиті. Поряд із цим у жовчі відмічалася незначне зниження вмісту жовчних кислот.

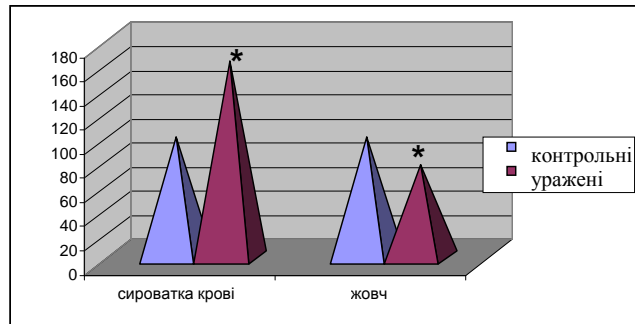


Рис. 2. Вміст холестеролу в сироватці крові та жовчі щурів, уражених парацетамолом, %.

Морфологічні дослідження показали, що на 3-ю добу від моменту введення парацетамолу структура печінкової часточки була порушеною, центральні вени частково розширювались і містили еритроцити, синусоїди розширювались переважно в центральних ділянках часточки, на інших вони практично не візуалізувались, в їх просторах виявлялась незначна кількість макрофагів. Переважна більшість централобулярних гепатоцитів були із ознаками вакуольної білкової дистрофії та некрозу. Навколо некротично змінених гепатоцитів у просвітах синусоїдів виявлялась велика кількість еритроцитів. Балкова організація гепатоцитів була порушеною, судини портальних трактів – розширеними та повнокровними, помірно інфільтрованими лімфо-гістіоцитарними інфільтратами, жовчні протоки – розширеними. На 10-у добу структура печінкової часточки залишалася порушеною. При цьому центральні вени були розширеними помірно і не містили еритроцитів. Синусоїди не візуалізувались. Гепатоцити мали різну форму та структуру цитоплазми, переважна більшість якої була оптично пустою, що свідчило про переважання дистрофічно-некротичних змін у клітинах. По при наявності ядер у клітинах, їх структура та форма були різними. На даному етапі спостереження зустрічалися клітини із вираженими клітинним холестазом, судини портальних трактів були розширеними і повнокровними, навколо них візуалізувались лімфо-гістіоцитарні інфільтрати, що свідчило про наявність патологічних змін та підтверджувало гепатотоксичність парацетамолу. Введення парацетамолу викликало також некротично-дистрофічні зміни в слизовій оболонці шлунка, що реєструвались на 3-ю та 10-у доби спостереження.

Узагальнення даних літератури та отриманих нами результати дозволило запропонувати схему патогенезу ураження щурів парацетамолом (рис. 3). Підводячи підсумок зі схеми, можна стверджувати, що первинною реакцією на потрапляння в організм парацетамолу в токсичній дозі є активація вільнорадикальних процесів, які в подальшому призводять до розвитку окиснювального стресу та змін у захисних системах організму.

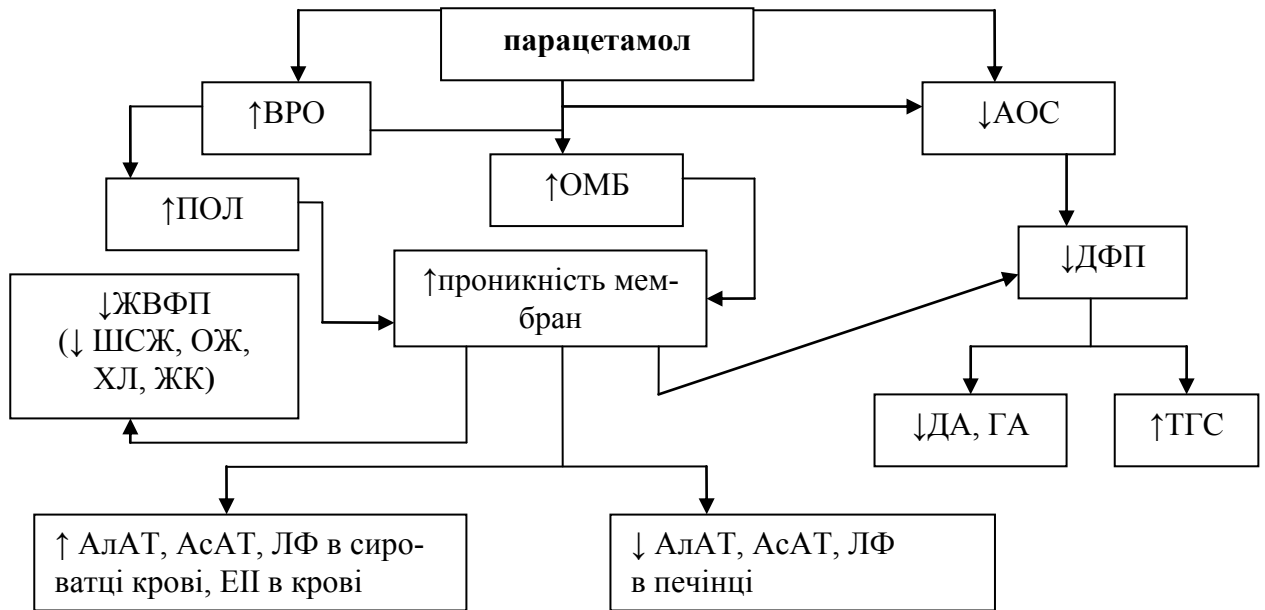


Рис. 3. Схема патогенезу ураження щурів парацетамолом.

Виходячи з результатів та розуміння механізмів розвитку метаболічних порушень в організмі тварин, уражених парацетамолом, виникла проблема їх корекції. З наведеної схеми видно, що одним із ключових механізмів патогенного впливу парацетамолу є активація процесів ВРО та пригнічення систем антиоксидного захисту. Це обґрунтовує доцільність використання середників, здатних пригнічувати активовані процеси ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків. Для цього використовують антиоксиданти та гепатопротектори синтетичного та рослинного походження (Большакова И. В. и др., 1998; Грицик А. Р. та ін., 2007; Макаренко О.А., 2009).

Нашу увагу привернув хрін звичайний, зокрема його надземна частина. Попередньо проведені дослідження показали, що в надземній частині хрону звичайного знаходиться значна кількість речовин, які можуть проявляти антиокиснювальні властивості. Це дозволило нам створити лікарський засіб, зокрема екстракт з надземної частини хрону звичайного та провести подальші дослідження. Екстракт був виготовлений за сприяння Тернопільської фармацевтичної фабрики "Тернофарм".

При дослідженні нового лікарського засобу обов'язковим, поряд із вивченням лікувальних властивостей, є визначення показника ЛД₅₀ (середньолетальна смертельна доза), який встановлюється при вивченні гострої токсичності. Комплекс проведених досліджень з вивчення гострої токсичності екстракту з надземної частини хрону дозволив встановити відсутність токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам. Проведені дослідження вказують, що ЛД₅₀ для екстракту знаходиться за межами 5000 мг/кг і він належить до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин (Сидоров К. К., 1973).

Наступним етапом наших досліджень був вибір оптимально діючої дози екстракту з хрону на моделі ураження щурів парацетамолом. Для дослідження використали такі дози екстракту: 100

мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг. Активність процесів ліпопероксидації та показники антиоксидантного захисту вивчали на 3-ю добу після введення парацетамолу. Застосування екстракту в дозі 100 мг/кг не вплинуло на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові та печінці тварин, уражених парацетамолом. Застосування з метою корекції окиснювальних процесів екстракту хрону в дозі 150 мг/кг мало позитивний вплив, про що свідчило менший, ніж у нелікованих щурів, вміст ТБК-АП в обох досліджуваних тканинах. Найбільш ефективною за даним показником виявилася доза екстракту 200 мг/кг.

При дослідженні показників антиоксидантної системи у сироватці крові тварин, зокрема активності каталази та вмісту відновленого глутатіону, було встановлено, що мінімально діючою виявилась доза екстракту 150 мг/кг. Це підтверджувалося достовірно вищими, ніж у нелікованих щурів, значеннями обох показників.

Вивчення впливу екстракту з надземної частини хрону на стан мембран тварин, уражених парацетамолом, показало, що достатній коригуючий вплив на активність амінотрансфераз проявила доза 150 мг/кг. При її застосуванні активність АлаТ в сироватці крові була нижчою, ніж у нелікованих тварин, на 40 %, АсАТ – на 22 %, а в печінці була вищою на 11 та 10 % відповідно.

Проведені дослідження довели, що мінімально діючою дозою екстракту з надземної частини хрону за умов ураження печінки парацетамолом є 150 мг/кг. У цій дозі екстракт проявив антиоксидантні та гепатопротекторні властивості, сприяв покращенню стану клітинних мембран гепатоцитів, що й стало підґрунтям для подальшого використання саме цієї дози з метою вивчення її коригуючого впливу на організм в умовах патогенної дії парацетамолу. Враховуючи інтрагастральний шлях введення досліджуваного екстракту, вивчили вплив його на стан слизової шлунка. Результати досліджень вказують на те, що екстракт з хрону в дозі 150 мг/кг не виявляє ульцерогенної дії. Крім того, було встановлено відсутність алергенної активності та подразнювального ефекту, доведено протизапальну та антимікробну активність екстракту. З метою оцінки ефективності екстракту з надземної частини хрону за усіма зазначеними вище показниками функціонування печінки було використано як препарат порівняння відомий гепатопротектор та антиоксидант силімарин.

Встановлено, що за застосування екстракту з надземної частини хрону активність окиснювальних процесів, викликаних парацетамолом, була значно меншою. Вміст ТБК-АП у сироватці крові тварин на 3-ю добу спостереження був на 30 % нижчий, ніж у нелікованих (за застосування силімарину – на 40 %), на 10-ий день – на 54 % менший. Величина останнього показника перевищувала аналогічне значення контрольних тварин лише на 19 % (проти 119 % у нелікованих).

За застосування екстракту хрону вміст 2,4-ДНФГ нейтрального та основного характеру в сироватці крові достовірно не змінився, а в печінці був суттєво менший, ніж за відсутньої корекції. Завдяки цьому на 10-у добу експерименту аналізований показник у лікованих тварин виявився на

рівні показника контрольних. Препарат порівняння силімарин проявив позитивний вплив на даний процес лише на початкових стадіях розвитку патологічного процесу в печінці.

Позитивний вплив екстракту з надземної частини хрону виявили і за показниками активності антиоксидантної системи. За його застосування активність каталази та вміст відновленого глутатіону в сироватці крові щурів на 3-ю добу дослідження була більшою, ніж без такої корекції, на 24 та 25 %, а на 10-у добу – на 33 та 29 % відповідно. За застосування екстракту хрону для корекції перебігу парацетамолового ураження печінки активність супероксиддисмутази у сироватці крові на 3-ю та 10-у доби спостереження була більшою, ніж у нелікованих тварин, на 29 % у кожному з випадків, а вміст церулоплазміну – достовірно менший. Варто зазначити, що за здатністю позитивно впливати на активність СОД та вміст церулоплазміну екстракт хрону виявився більш ефективним, ніж силімарин.

Активність амінотрансфераз в сироватці крові лікованих екстрактом з надземної частини хрону тварин була достовірно меншою, ніж в нелікованих, зокрема на 3-ю добу – на 40 %, на 10-у – на 72 %. Аналогічну закономірність спостерігали при застосуванні силімарину. Більш ефективним був екстракт щодо впливу на лужну фосфатазу. Активність ферменту в сироватці крові до 10-ї доби спостереження була більшою за показник контрольних тварин лише на 7,5 %, а в печінці достовірно не відрізнялася від нього. Позитивний вплив екстракту на стан мембрани підтвердився і результатами вивчення ЕП. Його значення на 3-ю добу було меншим, ніж у нелікованих щурів, на 7 %, а до 10-ї доби експерименту вже не відрізнялося від показника контрольних тварин. Отримані результати свідчили про позитивний вплив екстракту на стан плазматичних мембран гепатоцитів та еритроцитарних мембран.

Для підтвердження не лише мембрано- але й гепатопротекторної активності екстракту з надземної частини хрону було проведено морфологічні дослідження за даної експериментальної моделі. Було встановлено, що на 10-у добу експерименту ступінь структурних змін в печінці та слизовій оболонці шлунка за застосування екстракту хрону була меншою, ніж за застосування силімарину. Зокрема, структура печінкової часточки на даному етапі спостереження була збереженою. Центральні вени та синусоїдальні простори незначно розширювались, структура гепатоцитів змінювалась мало, усі клітини містили однакового розміру ядра та однорідно-зернисту цитоплазму, балкова організація була збереженою. Судини портальних трактів були частково розширеними та повнокровними, проте лімфо-гістіоцитарна інфільтрація їх була слабо вираженою. Слизова оболонка шлунка на 10-у добу експерименту змінювалась мало. Поверхневий епітелій мав звичайну структуру, тому злущувався у просвіт у межах фізіологічної норми. Проте ряд клітин були набухлими, що свідчило про підвищену секреторну активність

Завдяки застосованому засобу жовчовидільна функція печінки в умовах парацетамолового її ураження суттєво покращувалася. Про це свідчив той факт, що вже на 3-ю добу після ведення

парацетамолу величини показників швидкості секреції жовчі та об'єму виділеної жовчі у лікованих тварин були на рівні контрольних (рис.4).

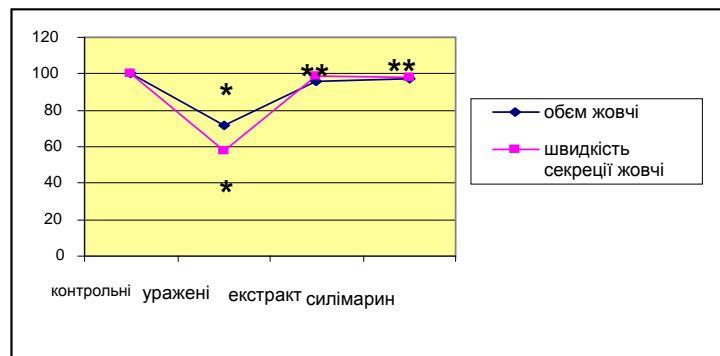


Рис. 4. Швидкість секреції та об'єм жовчі у щурів, уражених парацетамолом, після застосування коригуючих чинників, %.

Застосування екстракту з надземної частини хрону сприяло нормалізації вмісту холестеролу у жовчі, а вміст жовчних кислот виявився вищий за показник контрольних тварин. Аналогічну закономірність встановили при застосуванні силімарину. Крім того, досліджувані середники проявили ефективний вплив на вміст холестеролу в сироватці крові. Після застосування екстракту з надземної частини хрону цей показник був у 1,5 раза менший, ніж нелікованих тварин, а застосуванні силімарину – в 1,6 раза.

Нами відмічено, що введення екстракту з хрону звичайного призводило до достовірного скорочення ($p < 0,05$) тривалості гексеналового сну, що вказує на відновлення активності мікросомальних монооксигеназ, і як наслідок, активації детоксикаційної функції печінки. Це підтвердилося при вивченні деметилазної та гідроксилазної активності мікросомальної системи. Зокрема, на 3-ю добу від початку введення парацетамолу спостерігався позитивний вплив екстракту та силімарину на деметилазну активність, яка в обох випадках на 14 % перевищувала рівень нелікованих тварин. На 10-ий день дослідження за даним показником екстракт надземної частини хрону виявився більш ефективним за силімарин, деметилазна активність у печінці лікованих екстрактом хрону щурів становила 91 % від рівня контрольних. Позитивний вплив використані коригуючі чинники проявили на гідроксилазну активність. Ефективність обох засобів (екстракту та силімарину) на 10-у добу експерименту за даним показником була аналогічною.

Проведені дослідження довели, що екстракт з надземної частини хрону звичайного не проявляє токсичного впливу на організм, підтвердили ефективність його використання як антиоксидатного та гепатопротекторного засобу за умов парацетамолового ураження печінки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та комплексне вирішення актуального наукового завдання щодо патогенезу токсичного ураження печінки парацетамолом та досліджено вплив екстракту з надземної частини хрону на метаболічні порушення за даної патології, проведено вивчення антиоксидантних, гепато- та мембранопротекторних, властивостей цього коригуючого чинника. Отримані результати дозволили зробити наступні висновки:

1. Парацетамол в дозі 1250 мг/кг викликає активацію процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків, на що вказує достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту ТБК-активних продуктів та 2,4-динітрофенілгідразонів у сироватці крові та печінці на 3-ю та 10-у доби з моменту введення. Вміст продуктів ліпопероксидації на 10-у добу збільшується у сироватці крові в 2,2 раза, у печінці в 2,4 раза. Активність антиоксидантної системи в цей період пригнічується, про що свідчить зниження активності каталази (на 26 %), супероксиддисмутази (на 28 %) та вмісту відновленого глутатіону (на 24 %) у сироватці крові та достовірне зниження цих показників у печінці щурів.

2. Ураження печінки парацетамолом викликає пригнічення швидкості секреції жовчі на 3-ю добу від початку дії препарату (в 1,7 раза, $p < 0,05$) та її об'єму (в 1,4 раза, $p < 0,05$), зниження вмісту холестеролу в печінці (на 23 %, $p < 0,05$) та підвищення – в сироватці крові (на 62 %, $p < 0,05$), пригнічення детоксикаційної функції печінки, що підтверджується збільшенням тривалості гексеналового сну на 27 хв, пригніченням деметилазної та гідроксилазної активності системи мікросомального окиснення.

3. Нагромадження токсичних продуктів при ураженні печінки парацетамолом викликає розвиток ендогенної інтоксикації, що підтверджується достовірним ($p < 0,05$) зростанням еритроцитарного індексу інтоксикації, збільшенням проникності мембран гепатоцитів, на що вказує підвищення активності аланінамінотрансферази (на 92 %, $p < 0,05$) та лужної фосфатази (на 52 %, $p < 0,05$) у сироватці крові, зниження – в печінці (у 1,3 та 1,2 раза відповідно, $p < 0,05$) на 10-ий день після введення парацетамолу.

4. Екстракт з надземної частини хрону проявляє антиоксидантні властивості, що в умовах ураження печінки парацетамолом підтверджується нижчим, ніж за відсутньої корекції, вмістом ТБК-активних продуктів в сироватці крові та продуктів окиснювальної модифікації білків, вищою активністю каталази (в 1,3 раза, $p < 0,05$) та вмісту відновленого глутатіону (на 20 %, $p < 0,05$) на 10-у добу розвитку гепатиту.

5. Екстракту з надземної частини хрону притаманна мембрано- та гепато-протекторна властивості. Про мембранопротекторну властивість свідчить менша, ніж без його застосування, активність амінотрансфераз та лужної фосфатази в сироватці крові щурів з ушкодженою парацетамолом печінкою, а про гепатопротекторну – нормалізація процесів жовчовиділення та відновлення детоксикаційної функції печінки.

6. При ураженні печінки парацетамолом в дозі 1250 мг/кг спостерігається структурна дезорганізація часточкової будови та дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація та гострі розлади коровообігу. Доведена ефективність застосування екстракту з надземної частини хрону, що підтверджено відновленням балкової організації гепатоцитів, різким зниженням дистрофічних змін та зменшенням периваскулярної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації в перипортальних трактах.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вашкеба Е. М. Використання екстракту з надземної частини хрину звичайного за умов парацетамолового гепатиту / Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Мед. хімія. – 2011. – № 1. – С. 39–43. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати).*
2. Вашкеба Е. М. Дослідження знешкоджувальної функції печінки за умов парацетамолового її ураження та корекції екстрактом з хрину звичайного / Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, В. П. Лозовий // Здобутки клініч. та експерим. медицини. – 2011. – № 2. – С. 28–30. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати).*
3. Вашкеба Е. М. Дослідження жовчовидільної функції печінки за умов парацетамолового гепатиту / Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, В. П. Піда // Вісник морфології. – 2011. – Т.17, № 3. – С. 532–534. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала висновки).*
4. Мельник Л. В. Вивчення хімічного складу надземної частини хрону звичайного / Л. В. Мельник, Е. М. Вашкеба, П. Г. Лихацький, Л. С. Фіра, І. Г. Пересадько // Фарм. часопис. – 2009. – № 1 (9). – С. 10–12. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати).*
5. Вашкеба Е. М. Вивчення гострої токсичності густого екстракту з надземної частини хрину звичайного / Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра // Фарм. часопис. – 2011. – № 2 (18). – С. 67–69. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати та підготувала статтю до друку).*
6. Вашкеба Е. М. Підбір мінімально діючої дози екстракту з надземної частини хрину звичайного на моделі парацетамолового гепатиту / Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра // Укр. біофарм. журнал. – 2011. – № 4 (15). – С. 28–31. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати та підготувала статтю до друку).*
7. Вашкеба Е. М. Вивчення антимикробної активності екстракту з листків хрину звичайного (*Artemisia rusnicensis*) / Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина : науково-практична конференція, присвя-

чена 90-річчю професора О. О.Столярчука, 10-11 листопада 2010 р.: зб. тез. – Вінниця, 2010. - С. 167–169. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати і підготувала тези до друку).*

8. Вашкеба Е. М. Вивчення гепатозахисних властивостей екстракту з надземної частини хрину звичайного за умов парацетамолового гепатиту / Е. М.Вашкеба // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів : науково-практична конференція студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, 21-22 квітня 2011 р. : зб. тез. - Суми, 2011. – С. 69.

9. Вашкеба Е. Вивчення жовчегінної активності густого екстракту з листя хрину звичайного в умовах парацетамолового гепатиту / Е. Вашкеба, П. Лихацький, Л. Фіра // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : науково-практична конференція 29-30 вересня 2011 р. : зб. тез. – Тернопіль, 2011. – С. 169. *(Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала висновки).*

10. Вашкеба Е. М. Вивчення протизапальної активності густого екстракту з листя хрину звичайного / Е. М. Вашкеба // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки : 71 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів", 12-13 травня 2011 р. : матеріали конф. "Сучасні аспекти медицини і фармації" – Запоріжжя, 2011. – С. 167–168.

11. Вашкеба Е. М. Дослідження ульцерогенної дії густого екстракту з листя хрину звичайного (*Armoracia rusticana* L.) / Е. М. Вашкеба // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квітня, 2011 р. : матеріали конгр. - Тернопіль: ТДМУ, 2011. – С. 326.

АНОТАЦІЯ

Вашкеба–Бітлер Е.М. Особливості перебігу парацетамолового ураження печінки при застосуванні екстракту з надземної частини хрону звичайного. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", Тернопіль, 2012.

У дисертації наведені результати дослідження патогенезу парацетамолового ураження печінки. Виявлені особливості перебігу парацетамолової інтоксикації при використанні екстракту з надземної частини хрону звичайного. Проведені дослідження показали, що первинним в розвитку токсичного гепатиту після потрапляння в організм щурів парацетамолу (1250 мг/кг) є активація вільнорадикальних процесів, пригнічення антиоксидантної системи, підвищення проникності мембран еритроцитів та гепатоцитів. В умовах патогенної дії парацетамолу пригнічуються знешкоджувальна та жовчовидільна функції печінки. Отримані дані підтверджені морфологічними до-

слідженнями, які свідчать про розвиток дистрофічно-некротичних змін епітелію та пошкодженням структури епітеліальних компонентів у печінці тварин.

Екстракт з надземної частини хрону звичайного в дозі 150 мг/кг проявив позитивний вплив на перебіг вільнорадикальних процесів в ураженому організмі, викликав відновлення детоксикаційної та жовчовидільної функції печінки та призвів до зменшення проникності еритроцитарних та плазматичних мембран гепатоцитів.

Ключові слова: парацетамолове ураження печінки, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система, детоксикаційна функція, жовчовидільна функція, екстракт з надземної частини хрону.

АННОТАЦІЯ

Вашкеба-Битлер Э.М. Особенности течения парацетамолового поражения печени при применении экстракта из надземной части хрена обыкновенного. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины", Тернополь, 2012.

В диссертации приведены результаты исследования патогенеза парацетамолового поражения печени, выявлены особенности течения парацетамоловой интоксикации при использовании экстракта из надземной части хрена обыкновенного. Проведенные исследования показали, что первичным в развитии токсического гепатита после попадания в организм крыс парацетамола (1250 мг/кг) является активация свободнорадикальных процессов, в частности перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, которая длится 10 дней. Установлено, что в условиях поражения происходит угнетение антиоксидантной системы, которое проявляется снижением активности каталазы, супероксиддисмутазы и содержания восстановленного глутатиона как в сыворотке крови, так и в печени отравленных крыс. Сдвиг равновесия между про- и антиоксидантной системой приводит к углублению эндогенной интоксикации и изменению проницаемости мембран гепатоцитов и эритроцитов. После использования парацетамола в пораженном организме повышается эритроцитарный индекс интоксикации, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс. Одновременно отмечено снижение активности данных ферментов в печени, что может свидетельствовать о повышении проницаемости мембран гепатоцитов для внутриклеточных компонентов и угнетение белоксинтезирующей функции после попадания в организм токсической дозы парацетамола. В условиях эндогенной интоксикации отмечено угнетение обезвреживающей функции печени, что проявилось продолжительностью гексеналового сна и снижением активности микросомальных монооксигеназ. Выявленные нарушения сопро-

вождались угнетением желчевыделительной функции печени (снижением скорости секреции желчи и ее объема, снижением содержания желчных кислот, холестерина в ней и повышением содержания последнего в сыворотке крови), что может быть причиной развития холестаза. Полученные данные подтверждены морфологическими исследованиями, которые свидетельствовали о развитии дистрофически-некротических изменений эпителия и повреждении структуры эпителиальных компонентов в печени животных после поражения парацетамолом.

Для коррекции выявленных нарушений был использован экстракт из надземной части хрена обыкновенного. Предыдущими исследованиями установлено значительное содержание в нем витаминов, флавоноидов и пероксидазы, которые могут проявлять антиоксидантные и гепатопротекторные свойства. Доказана нетоксичность экстракта и отсутствие ulcerогенного, местнораздражающего и аллергенного свойств. Экстракт в дозе 150 мг / кг проявил положительное влияние на течение свободнорадикальных процессов в пораженном организме, снижая высокий уровень ТБК-АП и 2,4-динитрофенилгидразонов в сыворотке крови и печени животных. Использование экстракта привело к повышению защитно-компенсаторных сил организма, на что указывает повышение показателей антиоксидантной системы. У животных, которые после отравления парацетамолом получали экстракт из хрена, отмечено восстановление детоксикационной и желчевыделительной функции печени, уменьшение проницаемости эритроцитарной и плазматических мембран гепатоцитов что подтверждалось снижением эритроцитарного индекса интоксикации и активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Морфологическими исследованиями подтверждено преимущество экстракта над гепатопротектором силимарином, что позволяет рекомендовать исследуемый экстракт как антиоксидант, мембранопротектор и гепатопротектор в условиях медикаментозных и токсических поражений печени.

Ключевые слова: парацетамоловое поражение печени, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система, детоксикационная функция, желчевыделительная функция, экстракт из надземной части хрена.

ANNOTATION

Vashkeba-Bitler E.M. Peculiarities of the course of paracetamol intoxication of the liver in the application an extract of the aerial part of ordinary horse-radish. – Manuscript.

The thesis gives the results of pathogenesis study of paracetamol lesion of the liver. There where found out the peculiarities of the course of paracetamol intoxication when using the extract of aerial part of the ordinary horse-radish. The conducted studies showed, that the primary stage in the development of toxic hepatitis after paracetamol getting into rat's organism (1250 mg/kg) is the activation of free-radical processes, depression of antioxidant system, increasing of penetrability of erythrocytes and hepatocytes membranes. In the conditions of pathogenic action of paracetamol, the rendering safe and bile discharge

liver functions are depressed. The obtained results are confirmed with morphological researches, that testify to the development of dystrophic-necrotic changes of epithelium and the lesion of epithelial components structure in the liver of animals.

The extract of aerial part of ordinary horse-radish in the dose of 150 mg/kg manifested the positive influence of the course of free-radical processes in the affected organism, caused the restoration of detoxic and bile discharge liver function and led to the decrease of penetrability of erythrocytic and plasmatic membranes of hepatocytes.

Key words: paracetamol liver damage, free-radicaloxidation, antioxidant system, detoxification function, bile discharge function, extract of aerial part horse radish.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ –	аланінамінотрансфераза;
АОС –	антиоксидантна система;
АсАТ –	аспартатамінотрансфераза;
ВГ –	відновлений глутатіон;
ВРО –	вільнорадикальне окиснення;
ГА –	гідроксилазна активність;
ДА –	деметилазна активність;
2,4-ДНФГ –	2,4-динітрофенілгідразони;
ДФП –	детоксикаційна функція печінки;
ЕП –	еритроцитарний індекс інтоксикації;
ЖВФП –	жовчовидільна функція печінки;
ЖК –	жовчні кислоти;
КТ –	каталаза;
ЛФ –	лужна фосфатаза;
ОЖ –	об'єм жовчі;
ОМБ –	окиснювальна модифікація білків;
ПОЛ –	перекисне окиснення ліпідів;
СОД –	супероксиддисмутаза;
ТБК-АП	ТБК- активні продукти;
ТГС –	тривалість гексеналового сну;
ХЛ –	холестерол;
ЦП –	церулоплазмін;
ШСЖ –	швидкість секреції жовчі.