МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ"

ПАЦКАНЬ ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.36-099:615.212-08]-092

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ПАРАЦЕТАМОЛУ НА ФОНІ НІТРИТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ І МЕТОДИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2013

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор **Кліщ Іван Миколайович,** державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри клініко-лабораторної діагностики.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Лаповець Любов Євгенівна,** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор **Роговий Юрій Євгенович,** Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 26 квітня 2013 р. 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» за адресою: 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» за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий 25 березня 2013 року.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Безконтрольний прийом парацетамолу пов'язаний з високим ризиком виникнення ускладнень (Викторов А.П. и соавт., 2006; Kolacinskki Z., Rusinski P., 2003). За даними медичних центрів США та Великої Британії, передозування парацетамолу є головною причиною розвитку гострої печінкової недостатності (Майер К.П., 2000; Graham G.G., Scott K.F., 2003). Гостре отруєння парацетамолом часто набуває форми фульмінантної печінкової недостатності і потребує трансплантації органа, а нерідко завершується смертю хворих. Як свідчать дані літератури, не лише передозування, а й застосування парацетамолу у терапевтичних дозах за умов дії додаткових чинників (спадкові особливості активності печінкових ензимів, вживання алкоголю, цукровий діабет, голодування і незбалансованість харчування, а також різні хімічні сполуки) може викликати ураження печінки (Kuntz E., 2005).

Токсичні ефекти парацетамолу тісно асоційовані з особливостями його біотрансформації – зокрема, з утворенням високоактивного інтермедіату N-ацетил-пара-бензохіноніміну, супероксидного радикала та їх здатністю стимулювати клітини Купфера, які є продуцентами монооксиду нітрогену, надмірні кількості якого мають виразну пошкоджувальну дію (Coon M. et al., 2001).

Важливість робіт з вивчення впливу нітросполук на життєдіяльність людей і тварин зумовлена зростанням виробництва нітратів, нітритів і азотних добрив, а також широким використанням цих речовин у різних галузях промисловості (харчовій, хімічній, текстильній, металургійній тощо), сільському господарстві, фармакології (Гоженко А.И. и соавт., 2002). Значну кількість нітросполук у вигляді діоксиду нітрогену виділяють автомобілі на автомагістралях. Важливим джерелом нітратів і нітритів, що діють на організм людини, є питна вода і харчові продукти. Нітросполуки можуть потрапляти в організм людини разом з овочами та фруктами, ковбасними і консервними виробами. Одним із джерел є також нітрогенвмісні лікарські препарати. Доведено, що нітрити здатні спричиняти токсичну дію на всіх структурно-функціональних рівнях: від цілого організму до окремих молекул (Гоженко А.И. и соавт., 2003; Kroencke K. et al., 1995).

Реальна загроза одночасного поступлення в організм парацетамолу і нітросполук є досить високою, що надає вивченню їхньої комбінованої дії особливої актуальності. Однак особливості перебігу токсичного ураження парацетамолом на фоні попереднього тривалого поступлення нітритів є недостатньо вивченими, не розроблені методи патогенетичної корекції такого ураження, що і спонукало нас до виконання цієї роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедр медичної хімії і загальної гігієни

та екології людини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" “Біохімічні механізми токсичності наночастинок різної природи та інших антропогенних і біогенних токсикантів в біологічних системах” (№ держреєстрації 0112U000542), у виконанні якої автором проведено дослідження токсичного ураження організму тварин парацетамолом на тлі тривалого введення нітритів і вивчено ефективність застосування тіотриазоліну з метою корекції виявлених порушень, що викладено в матеріалах дисертації.

Матеріали роботи затверджені Проблемною комісією «Нормальна і патологічна фізіологія» (протокол № 3 від 1 листопада 2012 р.).

Мета дослідження: встановити патогенетичні особливості перебігу гострого експериментального отруєння парацетамолом на фоні попередньої нітритної інтоксикації і з’ясувати можливість використання тіотриазоліну з метою корекції викликаних порушень.

Завдання дослідження:

1. З’ясувати особливості впливу попередньої нітритної інтоксикації на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації і вільнорадикального окиснення білків експериментальних тварин з гострим отруєнням парацетамолом.
2. Дослідити в динаміці стан ферментної та неферментної ланок антиоксидантної систем за умов отруєння парацетамолом на фоні нітритної інтоксикації в експерименті.
3. Дати оцінку стану ендогенної інтоксикації у тварин з отруєнням парацетамолом на фоні нітритної інтоксикації.
4. Встановити ступінь порушення мембранних структур гепатоцитів, викликаного отруєнням парацетамолом на фоні нітритної інтоксикації.
5. Дослідити стан детоксикуючої системи у тварин з отруєнням парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації.
6. Встановити ефективність тіотриазоліну як засобу корекції патологічних порушень, викликаних отруєнням парацетамолом на фоні нітритної інтоксикації.

Об’єкт дослідження – гостре отруєння парацетамолом на фоні попередньої нітритної інтоксикації.

Предмет дослідження – показники вільнорадикального, мікросомного, енергозабезпечувального окиснення, стан антиоксидантної системи, плазматичних і субклітинних мембран у щурів з токсичним ураженням парацетамолом на фоні попередньої нітритної інтоксикації та за їх корекції тіотриазоліном.

Методи дослідження: біохімічні (спектрофотометричні, колориметричні) – для вивчення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, стану антиоксидантної системи, плазматичних і субклітинних мембран, вираженості ендогенної інтоксикації, активності процесів енергозабезпечення, мікросомного окиснення; патоморфологічні – для дослідження

структури тканини печінки в умовах норми і патології; статистичні (метод варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента) – для обробки отриманих цифрових результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено в динаміці особливості перебігу гострого токсичного ураження парацетамолом на тлі попереднього уведення натрій нітриту. Встановлено, що гостре отруєння парацетамолом після семиденного уведення натрій нітриту супроводжується більшою інтенсивністю ліпідної і білкової пероксидації, виснаженням компонентів ферментної і неферментної ланок антиоксидантної системи, дезінтеграцією плазматичних і субклітинних мембран, значно виразнішими змінами інтенсивності мікросомного окиснення, процесів енергозабезпечення, структурними змінами тканини печінки, ніж окремішнє уведення аналогічної дози парацетамолу.

Доведено позитивний вплив тіотриазоліну на стан метаболічних процесів, порушених уведенням парацетамолу у токсичній дозі на тлі попередньої інтоксикації, викликаної 7-ми денним уведенням натрій нітриту.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень дають можливість розширити наявні відомості про патогенетичні механізми токсичної дії парацетамолу на фоні попереднього поступлення натрій нітриту, що дозволяє розробляти більш ефективні методи корекції порушень, які виникають за цієї патології. Отримані результати дозволяють констатувати ефективність використання тіотриазоліну за умов гострого отруєння парацетамолом на фоні попередньої нітритної інтоксикації.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, медичної біохімії, фармакології з клінічною фармакологією, загальної гігієни та екології людини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, опрацьовано наукову літературу, самостійно проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, написано і оформлено дисертацію. Формулювання завдань та інтерпретацію результатів здійснено разом з науковим керівником.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення отриманих даних, підготовка матеріалів до друку.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднені на науково-практичній конференції "Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції" (Тернопіль, 2011),

Всеукраїнській науково-медичній конференції "Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення" (Полтава, 2012), 2-ій науково-практичній конференції "Інноваційні технології в стоматології" (Тернопіль, 2012), підсумковій науково-практичній конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2011-2012), міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, із них 6 – у наукових фахових виданнях (з яких 1 – в іноземному), 7 – у матеріалах і тезах конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація містить такі розділи: вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, результати власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел (всього 240 найменувань, з яких 88 – латиницею) та 8 додатків. Роботу викладено на 168 сторінках комп'ютерного набору (основна частина становить 124 сторінки) і проілюстровано 15 таблицями та 55 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено на 198 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. При виконанні досліджень дотримувались міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою" (Страсбург, 1986 р.), і "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Київ, 2001 р). Комісією з біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" порушень етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол № 10 від 16. 01. 2012 р.).

У процесі роботи піддослідних тварин поділили на 4 групи:

I група – інтактні тварини (контроль);

II група – тварини, яким потягом 2-ох діб внутрішньошлунково вводили парацетамол в дозі 1250 мг/кг (0,5 LD_{50}) у 2 % розчині крохмалю;

III група – тварини, яким протягом 7-ми діб щоденно, один раз на добу вводили натрій нітрит в дозі 25 мг/кг внутрішньошлунково, а на 8-му та 9-ту доби – внутрішньошлунково парацетамол в дозі 1250 мг/кг у 2 % розчині крохмалю;

IV група – тварини, яким протягом 7-ми діб щоденно, один раз на добу вводили натрій нітрит в дозі 25 мг/кг внутрішньошлунково, а на 8-му та 9-ту доби – внутрішньошлунково парацетамол в дозі 1250 мг/кг у 2 % розчині крохмалю; з 1-ї доби – тіотриазолін внутрішньом'язово у вигляді 2,5 % розчину з розрахунку 50 мг/кг протягом усього терміну експерименту.

У роботі використовували субстанцію парацетамолу і 2,5 % ампульний розчин тіотриазоліну (АТ «Галичфарм»).

Для дослідження брали сироватку крові, плазму крові, цільну кров та печінку щурів. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) на 1-шу , 3-тю, 5-ту доби з моменту припинення ураження.

Процеси ліпідної пероксидації вивчали за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК), які екстрагували в гептан-ізопропаноловій суміші й реєстрували при λ=232 нм (Волчегорский И.А., 1989). Вміст ТБК-активних продуктів (ТБП) визначали за здатністю утворювати з тіобарбітуровою кислотою забарвлений комплекс (Э.Н. Коробейникова, 1989). Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за концентрацією альдегідо- і кетонопохідних нейтрального характеру, що реєструються при λ=370 нм ($ОМБ_{370}$), та основного – λ=430 нм ($ОМБ_{430}$) (Мещишен І.Ф., 1998). Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали загальновизнаним методом (Beachamp C., 1974) у модифікації (Чевари С., 1985). Каталазну активність визначали за здатністю пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс (Королюк М. А., 1988). Рівень церулоплазміну (ЦП) визначали методом Колба В.Г., (1982). Глутатіонпероксидазну активність визначали за методом Кругликової Г. О., (1976), ферментну активність розраховували за різницею між кількістю відновленого глутатіону в контрольній (без H_2O_2) і дослідній пробах і виражали в ммолях ГSH/(хв×кг). Глутатіонредуктазну активність визначали за кількістю НАДФ·Н, що витрачається у ферментній реакції відновлення окисненого глутатіону (Кругликова Г.О., 1976). Вміст відновленого глутатіону (G-SH) визначали за Ellman George L. (1959). Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) визначали за методом Єщенко Н.Д. (1982), цитохромоксидазну активність – за методом Кривченкова Р.С. (1977), H^+-АТФ-азну активність – за методом Губського Ю.І., (1982). Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) визначали за методом Тогайбаева А.А., (1988). Визначення молекул середньої маси (МСМ) проводили згідно з методикою Оськіна В.В. (1987), у модифікації Лифшиц Р.И., (1986). Для визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) використовували уніфікований метод для аналізатора біохімічного Humalyser 2000. N-деметилазну та р-гідроксилазну активність визначали за методом Карузина І.І., Арчакова А. І., (1977).

Отриманий в результаті експерименту цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з використанням значень середнього арифметичного (М), похибки середнього арифметичного (m), критерію Стьюдента (t). Зміни вважали достовірними при $p<0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP.

Результати досліджень та їх обговорення. Активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) є однією із основних причин порушення бар'єрної та матричної функцій ліпідного шару

біологічних мембран при пошкодженні клітин. Визначаючи вміст ДК, найбільш виражені зміни відмічались у групі тварин, яким гостре отруєння проводили після попереднього уведення натрій нітриту. Найвищі показники в плазмі крові зафіксовані на 3-тю добу – 253 % ($p<0,001$), а в гомогенаті печінки – 278 % ($p<0,001$) від рівня інтактних тварин. Варто відмітити, що зміни достовірні як стосовно інтактних тварин, так і тварин, уражених парацетамолом.

Нами проведено також дослідження, в яких визначали інтенсивність нагромадження ТБК-активних продуктів у сироватці крові й гомогенаті печінки. В групі уражених парацетамолом ТБК-активні продукти в плазмі крові максимуму сягнули на 5-ту добу, що становило 285 % ($p<0,001$), на 1-шу і 3-тю добу – 148 та 254 % ($p<0,001$). В гомогенаті печінки на 3-тю та 5-ту доби показник підвищився до 254 та 202 % ($p<0,001$). В групі тварин, яким ураження парацетамолом моделювали після попереднього 7-ми разового уведення натрій нітриту зміни були ще більш вираженими. У плазмі крові нами відмічено зростання вмісту продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою у 1,5 раза на 1-шу та 5-ту доби дослідження, що достовірно вище, ніж у тварин II групи.

Про ступінь ОМБ судили за вмістом альдегідо- та кетонопохідних білків нейтрального та основного характеру. У тварин з гострим отруєнням парацетамолом показники ОМБ зазнали виразних змін. Найвищий вміст альдегідо- і кетонопохідних нейтрального та основного характеру відмічено на 3-тю добу з моменту введення парацетамолу, що складало відповідно 221 та 255 % ($p<0,001$) для $ОМБ_{370}$ та $ОМБ_{430}$ в плазмі крові і аналогічно 175 і 263 % ($p<0,001$) в гомогенаті печінки. У тварин з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації нітритами показники ОМБ зазнали ще більших змін. Вже на 1-шу добу з моменту припинення введення ксенобіотиків рівень альдегідо- і кетонопохідних нейтрального та основного характеру в крові уражених тварин сягнув 152 та 150 % ($p<0,001$) від показника тварин, уражених парацетамолом, та в гомогенаті печінки для $ОМБ_{430}$ – 139 % ($p<0,001$) відповідно. Але найвищий вміст досліджуваних показників відмічено на 3-тю добу експерименту, що складало відповідно 332 та 380 % ($p<0,001$) від рівня здорових тварин для $ОМБ_{370}$ та $ОМБ_{430}$ у плазмі крові і аналогічно 187 та 353 % ($p<0,001$) у гомогенаті печінки.

Серед причин надмірного зростання показників ліпідної і білкової пероксидації, поряд з генеруванням вільнорадикальних продуктів під впливом досліджуваних токсикантів, ймовірним є також зниження інтенсивності їх знешкодження компонентами антиоксидантної системи. Як показали наші дослідження, динаміка активності СОД – фермента I лінії антиоксидного захисту, змінювалась у всіх дослідних групах, а найбільш виразного зниження сягала в групі з поєднаною інтоксикацією нітритами та парацетамолом. Так на 3-тю добу в крові активність СОД максимально знизилась в 1,3 раза ($p<0,001$), на 1-шу та 5-ту доби – в 1,2 раза ($p<0,001$), а у гомогенаті печінки на 3-тю добу – в 1,97 раза, на 1-шу та 5-ту доби – у 2 рази ($p<0,001$) порівняно з аналогічними показниками у тварин II групи.

У групі щурів, яким моделювали гостре отруєння парацетамолом спостерігали достовірне зниження активності каталази у крові в 1,5 раза (p<0,01) на 1-шу, у 2,2 раза – на 3-тю і у 2 рази (p<0,001) на 5-ту добу дослідження. За попереднього уведення нітритів спостерігалось значно більше пригнічення ензимної активності у крові – показник становив 28, 31 і 37 % (p<0,001) від рівня здорових тварин. Каталазна активність у печінці також достовірно знижувалась, причому більш виразно у тварин III групи з максимумом на 3-тю добу (показник склав 35 % (p<0,001) від норми).

Особливої уваги заслуговує визначення концентрації мідьвмісного білка церулоплазміну, який є одним із основних антиоксидантів плазми крові. Нами встановлено, що вже на 1-у добу після введення тваринам парацетамолу відбулося вірогідне зниження вмісту церулоплазміну в 1,3 раза (p<0,001). На 3-тю добу експерименту відмічено найбільше істотне зниження концентрації ЦП – у 1,8 раза (p<0,001) по відношенню до аналогічного показника в контрольній групі тварин. На 5-ту добу дослідження виявлено виражену тенденцію до зростання концентрації церулоплазміну порівняно з попередньою добою дослідження, хоча цей показник не досягнув контрольного рівня.

У тварин з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації нітритами вже на 1-шу добу досліду вказаний показник вірогідно зменшувався на 36,6 % (p<0,001). На 3-тю добу експерименту рівень ЦП вірогідно відрізнявся від такого ж в контрольній групі і був меншим на 49,8 % (p<0,001), а на 5-ту добу експерименту рівень ЦП був меншим відносно контролю на 47,1 % (p<0,001).

Досить важливою у системі антиоксидантного захисту є глутатіонзалежна ланка цієї системи, яка включає ферменти глутатіонпероксидазу (ГП) та глутатіонредуктазу (ГР), а також неферментний компонент – відновлений глутатіон (G-SH). Під впливом парацетамолу спостерігалось зниження активності ГП на 33 % (p<0,001) на 3-тю добу експерименту, а на 5-ту добу від початку дії отрути ензимна активність знизилась на 56,4 % (p<0,001). У групі тварин, уражених натрій нітритом та парацетамолом активність ГП поступово знижувалась протягом усього експерименту, причому на 1-шу і 3-тю добу зміни були достовірні відносно контролю, так і порівняно з показниками тварин II групи (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників глутатіонової ланки антиоксидантної системи щурів з гострим отруєнням парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації (M±m)

Показник	Інтактні, група I n=10	Група тварин					
		Уражені парацетамолом, група II			Уражені парацетамолом та нітритами, група III		
		1 доба	3 доба	5 доба	1 доба	3 доба	5 доба

		n=8	n =7	n=7	n=7	n=6	n=6
G-SH, ммоль/г	3,99± 0,15	3,35± 0,14 p_1 <0,02	3,04± 0,2 p_1 <0,001	1,9± 0,18 p_1 <0,001	2,91± 0,04 p_1<0,001 p_2<0,02	2,48± 0,03 p_1<0,001 p_2<0,05	1,72± 0,007 p_1<0,001 p_2>0,05
ГП, ммоль/ (хв×кг)	1,036± 0,015	0,996± 0,025 p_1 >0,05	0,694± 0,027 p_1 <0,001	0,452± 0,025 p_1 <0,001	0,710± 0,018 p_1<0,001 p_2<0,001	0,513± 0,008 p_1<0,001 p_2<0,001	0,407± 0,009 p_1<0,001 p_2>0,05
ГР, ммоль/ (хв×кг)	13,15± 0,41	10,2±0,51 p_1 <0,002	7,51 ± 0,74 p_1 <0,001	3,72± 0,16 p_1 <0,001	7,05± 0,38 p_1<0,001 p_2<0,001	4,58± 0,12 p_1<0,001 p_2<0,01	2,51± 0,24 p_1<0,001 p_2<0,002

Примітки:

1. p_1 – достовірність відмінностей у порівнянні з інтактними тваринами;
2. p_2 – достовірність відмінностей між II та III групами уражених тварин.

Активність ГР печінки тварин, отруєних парацетамолом, теж зазнавала змін. Так, даний показник антиоксидантного захисту вірогідно знижувався відносно аналогічного у здорових тварин: на 1-шу добу – на 22,4 % (p<0,002); на 3-тю добу спостереження – на 42,9 % (p<0,001) і на 5-ту добу дослідження – на 71,7 % (p<0,001). За комбінованого уведення токсикантів показник знижувався на 1-шу добу в 1,4 раза (p<0,002); на 3-тю добу спостереження – в 1,6 раза (p<0,01) та на 5-ту добу дослідження – у 1,5 раза (p<0,002) відносно тварин, уражених парацетамолом.

За умови введення парацетамолу концентрація G-SH вірогідно зменшувалась на 1-шу та 5-ту доби в 1,2 (p<0,02) та 2,3 раза (p<0,001) відносно контрольних щурів. У тварин III групи на 1-шу добу показник знизився на 13,1 % (p<0,02), на 3-тю добу – на 18,4 % (p<0,05) відносно тварин II групи, і також достовірно відрізнявся від показника здорових щурів.

Як показали наші дослідження, при гострому отруєнні парацетамолом вміст маркерів ендогенної інтоксикації (МСМ) зазнає значних змін (табл. 2). На 1-шу добу від часу потрапляння парацетамолу в організм тварин у плазмі крові зареєстровано збільшення вмісту $МСМ_1$ і $МСМ_2$ – відповідно в 1,7 раза (p<0,001) порівняно з інтактними щурами. Найвищого рівня в плазмі крові вміст $МСМ_1$ і $МСМ_2$ сягнув на 3-тю добу інтоксикації парацетамолом, що становило відповідно 189 та 215 % (p<0,001) від норми. На 5-ту добу експерименту ступінь вираженості інтоксикації у тварин, уражених парацетамолом дещо знизився порівняно з 3-ю добою, але стосовно норми він складав 167 % (p<0,001) ($МСМ_1$) і 200 % (p<0,001) ($МСМ_2$). При дослідженні молекул середньої

маси у тварин, що зазнали ураження парацетамолом на тлі 7-денної інтоксикації нітритами, виявлено зростання їх концентрації протягом усіх термінів дослідження. Максимальна величина вмісту середньомолекулярних пептидів в плазмі крові спостерігалась на 3-тю добу з моменту припинення дії токсичних агентів і становила стосовно норми 247 % ($p<0,001$) ($МСМ_1$) і 346 % ($p<0,001$) ($МСМ_2$).

Таблиця 2

Динаміка вмісту МСМ та ЕІІ в крові щурів з гострим отруєнням парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації (M±m)

Показник	Біологічна рідина	Інтактні n=10	Група тварин					
			Уражені парацетамолом, група I			Уражені парацетамолом та нітритами, група II		
			1 доба, n=8	3 доба, n=7	5 доба, n=7	1 доба, n=7	3 доба, n=6	5 доба, n=6
$МСМ_1$, ум.од. екст.	Плазма крові	0,36± 0,02	0,62± 0,04 $p_1<0,001$	0,68± 0,05 $p_1<0,001$	0,60± 0,04 $p_1<0,001$	0,84± 0,05 $p_1<0,001$ $p_2<0,01$	0,89± 0,06 $p_1<0,001$ $p_2<0,05$	0,85± 0,08 $p_1<0,001$ $p_2<0,02$
$МСМ_2$, ум.од. екст.	Плазма крові	0,13± 0,01	0,22± 0,01 $p_1<0,001$	0,28± 0,02 $p_1<0,001$	0,26± 0,02 $p_1<0,001$	0,38± 0,03 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	0,45± 0,04 $p_1<0,001$ $p_2<0, 01$	0,41± 0,03 $p_1<0,001$ $p_2<0,002$
ЕІІ, %	Кров	33,83± 1,62	68,54± 1,52 $p_1<0,001$	72,61± 1,88 $p_1<0,001$	70,12± 1,06 $p_1<0,001$	74,46± 2,28 $p_2>0,05$ $p_1<0,001$	82,76± 2,83 $p_1<0,001$ $p_2<0,02$	80,14± 2,32 $p_1<0,001$ $p_2<0,01$

Примітки:

1. p_1 – достовірність відмінностей у порівнянні з інтактними тваринами;
2. p_2 – достовірність відмінностей між II та III групами уражених тварин.

Найвищий ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у щурів, уражених парацетамолом, спостерігався на 3-тю добу від часу дії токсиканта і складав 215 % ($p<0,001$) від норми. На 5-ту добу експерименту ЕІІ порівняно з інтактними тваринами склав 207 % ($p<0,001$), що свідчить про деяке зниження токсичного впливу парацетамолу на еритроцитарні мембрани. Ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у тварин з отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації натрій нітритом, як і вміст МСМ, лінійно зростав протягом усього експерименту.

Максимальна величина ЕІІ спостерігалась на 3-тю добу з моменту припинення дії ксенобіотиків і становила 114 % (p<0,02) порівняно з ураженими парацетамолом щурами.

Про порушення структури і функції клітинних мембран за умов дії парацетамолу на тлі нітритної інтоксикації вказують і результати наших досліджень, в яких представлена активність цитозольних ферментів (АлАТ та АсАТ) у плазмі крові та гомогенаті печінки здорових та уражених тварин. Активність АлАТ в плазмі крові тварин, уражених парацетамолом, максимально збільшилася на 1-шу добу експерименту – в 2,4 раза (p<0,01), на 5-ту добу відмічалось незначне зниження активності фермента, однак вона перевищувала в 1,7 раза (p<0,05) показник інтактних тварин. Щодо активності АлАТ у гомогенаті печінки, то вона зменшилася максимально у 3,5 раза (p<0,001) на 1-шу добу експерименту. На 3-тю та 5-ту доби спостерігалось, що ензимна активність дещо відновлювалась, але рівня інтактних тварин досягнуто не було.

Подібних змін зазнавав ще один цитозольний фермент печінки – АсАТ. Активність АсАТ в плазмі крові збільшилася в 2,3 раза (p<0,001) на 3-тю добу експерименту, на 1-шу та 5-ту доби зростання становило 2,1 (p<0,001) і 1,3 раза (p<0,05) відповідно. Активність АсАТ у гомогенаті печінки зменшилася в 3,1 раза (p<0,001) на 1-шу добу експерименту, а на 5-ту добу – в 3,7 раза (p<0,001). У тварин з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації нітритами спостерігались найбільш виражені зміни активності АлАТ та АсАТ. Активність амінотрансфераз у плазмі крові збільшилась на 41 % (p<0,01) (АлАТ) і 39 % (p<0,001) (АсАТ) на 5-ту добу експерименту, порівняно з показниками у тварин, уражених парацетамолом. Активність амінотрансфераз у гомогенаті печінки лінійно знижувалася протягом усіх діб експерименту, зокрема на 5-ту добу активність АлАТ зменшилася у 35 разів (p<0,001), активність АсАТ – у 9 разів (p<0,01) відносно показників у інтактних щурів.

Найбільш виразні зміни активності ЛФ виявлено в групі тварин з поєднаною інтоксикацією парацетамолом та нітритами. У початкові терміни нами зафіксовано поступове зростання ензимної активності, що становило на першу добу 193 % (p<0,001), на 3-тю добу – 202 % (p<0,001), а до 5-ї доби показник становив 186 % (p<0,001) від норми. В ІІ групі активність лужної фосфатази максимально зросла на 3-тю добу і становили 170 % (p<0,001) від рівня здорових тварин.

Під впливом парацетамолу на тлі попереднього уведення натрій нітриту знижувалась і активність ферментів енергозабезпечення. За умов гострого ураження тварин парацетамолом активність СДГ була нижчою від норми на 1-шу добу на 50 % (p<0,001). На 3-тю та 5-ту доби активність ферменту знижувалася ще більше і становила 49 і 53 % (p<0,001) від норми відповідно.

У тварин з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації нітритами показник СДГ зазнав ще більших змін. Так, на 1-шу добу дослідження дія парацетамолу на фоні нітритної інтоксикації призвела до достовірного зниження активності СДГ у печінці на 26 % (p<0,001) порівняно з такими ж показниками у групі тварин, уражених парацетамолом. Подальше зниження

активності СДГ спостерігалось і на 3-тю та 5-ту доби експерименту, відповідно на 17 % ($p<0,01$) та 24 % ($p<0,001$) від тварин групи II.

Активність ЦО за гострого отруєння парацетамолом зазнавала різкого пригнічення в 1,4 раза ($p<0,001$) на 1-шу та 3-тю добу експерименту порівняно з показниками в інтактних тварин. На 5-ту добу активність цього ензиму знижувалася в 1,3 раза ($p<0,001$). За інтоксикації парацетамолом на фоні введення натрій нітриту активність ЦО зазнавала різкого пригнічення в усі доби експерименту. Так, на 1-шу та 3-тю доби цитохромоксидазна активність у печінці щурів достовірно знижувалась на 38 та 56 % ($p<0,001$), відносно показників у групі тварин уражених парацетамолом. На 5-ту добу досліду активність ЦО у печінці щурів дещо зросла, порівняно з попередньою добою, але залишалася нижчою за контроль на 56 % ($p<0,001$).

Згідно з отриманими нами результатами, в інтактних щурів активність H^+-АТФ-ази становила (345,0±13,4) мкат Р/кг. За введення тваринам парацетамолу активність ферменту різко підвищувалася у всі строки дослідження. На 1-шу добу експерименту даний показник зріс на 89 % ($p<0,001$), 3-тю – 24 %, а до 5-ої доби відбулося часткове відновлення ензимної активності. За комбінованої дії ксенобіотиків через 24 год від останнього уведення токсикантів у піддослідних тварин активність H^+-АТФ-ази зросла у 1,3 раза ($p<0,001$), на 3-тю добу становила 144 % ($p<0,001$) відносно показників у групі тварин, уражених парацетамолом. До 5-ї доби активність ферменту наближалась до норми.

Уведення парацетамолу спричиняло значне пригнічення окиснювальної здатності мікросомних ферментів у гепатоцитах тварин. Під впливом парацетамолу спостерігалось зниження N-деметилазної активності на 14 % ($p<0,001$) на 1-шу добу експерименту та на 18 % ($p<0,05$) на 3-тю добу від моменту завершення дії отрути. На 5-ту добу дослідження виявлено виражену тенденцію до зростання концентрації даного показника порівняно з попередньою добою, хоча контрольного рівня він і не досягнув. У тварин з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації нітритами вже на 1-шу добу досліду вказаний показник вірогідно зменшувався на 22 % ($p<0,001$) відносно показника тварин, уражених парацетамолом, та на 26 % ($p<0,02$) на 3-тю добу експерименту. На 5-ту добу експерименту рівень N-деметилазної активності був меншим на 16 % ($p<0,001$) відносно показника здорових тварин.

Пара-гідроксилазна активність печінки тварин, отруєних парацетамолом, теж зазнавала змін. Показник вірогідно знижувався відносно аналогічного у здорових тварин, на 1-шу та 5-ту доби – на 24 % ($p<0,01$), 3-тю добу спостереження – на 30 % ($p<0,01$). В групі поєднаної інтоксикації вже на 1-шу та 3-тю добу експерименту вказаний показник вірогідно зменшувався у 1,3 раза ($p<0,05$) відносно показника тварин, уражених парацетамолом.

Досліджували тривалість тіопенталового сну у щурів за умов гострого ураження печінки парацетамолом. Встановлено, що на першу добу після введення токсичної дози парацетамолу час

біотрансформації тіопенталу в печінці (тривалість тіопенталового сну) був на 33 хв (37 %) (p<0,001) тривалішим, ніж у щурів контрольної групи. На 3-тю добу він ще більше зріс і становив 146 % (p<0,001) від норми, а на 5-ту добу експерименту тіопенталовий сон у щурів тривав довше на 27 хв (30 %) (p<0,001) порівняно з контрольними групами тварин. У тварин, яким попередньо уводили натрій нітрит, тривалість тіопенталового сну зростала суттєвіше, ніж за ураження лише парацетамолом. Через добу від моменту ураження тривалість тіопенталового сну зросла у 1,5 раза, на 3-тю та 5-ту – в 1,6 рази (p<0,001) відносно здорових тварин.

Таким чином, на тлі попереднього уведення натрій нітриту парацетамол проявляє виражений інгібуючий вплив на окиснювальні процеси у мікросомах, що, ймовірно, є наслідком вищої активності у них електронтранспортних ланцюгів, які беруть участь у метаболічній активації парацетамолу.

Введення корегуючого чинника тіотриазоліну знижувало високу концентрацію ДК у сироватці крові і печінці тварин, уражених нітритами та парацетамолом. У 1-шу добу спостереження в сироватці крові даний показник вірогідно знизився на 9,6 % (p<0,05) порівняно з ураженими тваринами і максимально був наближений до контрольного показника. Концентрація ДК на 3-тю та 5-ту доби дослідження становила 86,7 та 77,9 % (p<0,001) в плазмі крові. Після введення в організм отруєних тварин тіотриазоліну вірогідно зменшилась концентрація ДК у гомогенаті печінки на 73,3, 74,1 та 73,7 % (p<0,001) у відповідні терміни дослідження і на 5-ту доби наближалась до рівня інтактних тварин.

Сприятливим виявився вплив тіотриазоліну і на концентрацію ТБК-активних продуктів. У сироватці крові показник вірогідно знизився на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби експерименту на 19 (p<0,05), 26 та на 48 % (p<0,001) відповідно, порівняно з аналогічним показником у тварин III групи. У гомогенаті печінки концентрація ТБК-активних продуктів вірогідно знизилась на 21 % (p<0,001) через три доби після припинення отруєння тварин і введення їм тіотриазоліну, та на 42 % (p<0,001) на 5-ту добу дослідження. Показники у зазначені терміни вірогідно відрізнялись від аналогічного показника групи тварин, яким не проводили корекцію.

Ми зафіксували зниження інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків у тварин, яким проводили корекцію тіотриазоліном. Концентрація похідних нейтрального характеру у плазмі крові на 1-шу добу експерименту знизилась на 48,5 %, на 3- тю добу – на 53,2 %, а до 5-ї знизилась до 63 %, що достовірно нижче (p<0,001), ніж в уражених тварин, яким корекція не проводилась. Концентрація похідних основного характеру у плазмі крові на 1-шу та 3-тю доби експерименту становила 52,2 і 46,7 % (p<0,001) порівняно з ураженими тваринами.

Щодо гомогенату печінки, то показники ОМБ як нейтрального, так і основного характеру зазнавали аналогічних змін і були достовірно (p<0,001) нижчими впродовж усього експерименту.

Проте, порівняно з інтактними тваринами показники ОМБ були достовірно вищими навіть на 5-ту добу дослідження.

Досліджуючи вплив тіотриазоліну на глутатіонову систему, нами встановлено, що його застосування призвело до вірогідних змін активності ГП та ГР і спричинило зростання активності обох ферментів, а також концентрації G-SH. У тварин, яким проводилась корекція тіотриазоліном активність ГП зросла на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби відповідно на 13,2 ($p<0,01$), 44,1 та 69,5 % ($p<0,001$), порівняно з аналогічним показником уражених тварин, наближаючись до контрольного показника.

Активність ГР вірогідно зростала у 1,3 раза ($p<0,001$) на 1-шу добу експерименту, у 2,2 та 4,4 раза ($p<0,001$) на 3-тю та 5-ту добу від початку припинення введення даного препарату і токсинів. Всі дані були статистично вірогідні по відношенню до аналогічного показника у групі тварин, яким тіотриазоліну не вводили.

Зросла також концентрація G-SH (рис. 1) у групі тварин, яким проводили корекцію, по відношенню до групи тварин, яким корекцію не проводили. Так, на 1-шу добу спостереження концентрація G-SH зросла на 47 % ($p<0,001$), на 3-тю та 5-ту доби – на 19 і 49 % ($p<0,001$).

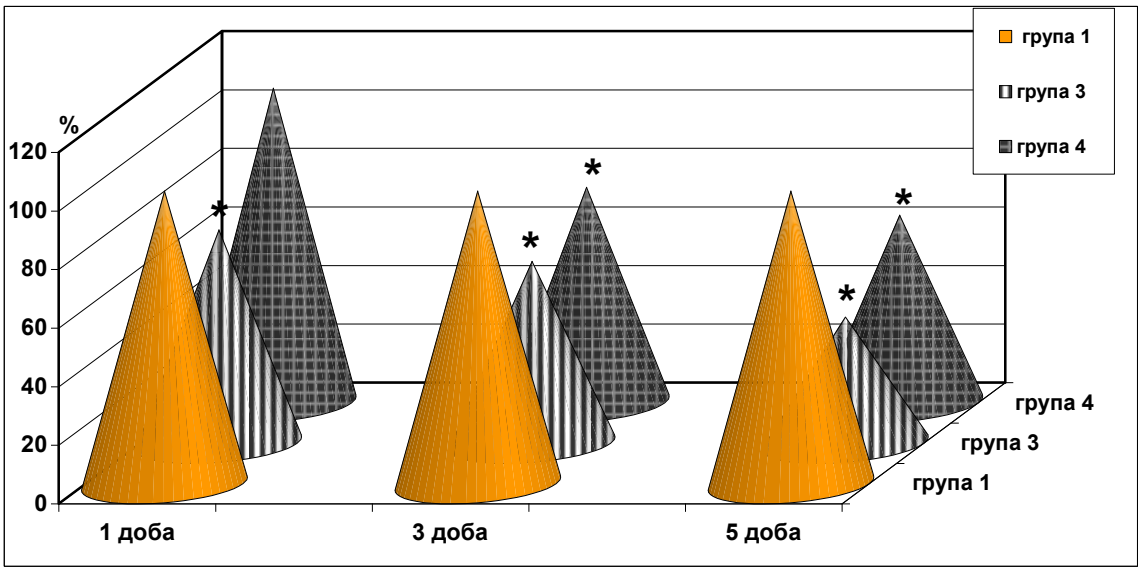

Рис. 1. Концентрація відновленого глутатіону у щурів, уражених натрій нітритом та парацетамолом та за корекції тіотриазоліном.

* – відмінності вірогідні між I та III групами;

** – відмінності вірогідні між III і IV групи .

Змінювались показники ферментної ланки антиоксидантної системи – активність СОД у печінці поступово збільшувалась і на 5-ту добу сягнула 197 % ($p<0,001$) від рівня уражених тварин.

Ми спостерігали також корегуючий вплив тіотриазоліну на активність каталази. На 1-шу та 5-ту доби у крові показник зріс у 3,1 та 2,3 раза ($p<0,001$) порівняно з тваринами II групи і достовірно не відрізнявся від рівня інтактних тварин. У гомогенаті печінки каталазна активність зросла на 35 % ($p<0,05$) на 1-шу добу та на 94 і 72 % ($p<0,001$) на 3-тю та 5-ту доби відповідно.

Вміст ЦП у тварин з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації нітритами за корекції тіотриазоліном вірогідно зростав протягом усього дослідження та був наближеним до рівня інтактних тварин. Так, на 1-шу та 5-ту доби показник збільшився у 1,2 і 1,3 ($p<0,001$) раза відносно показника тварин, яким корекція не проводилась.

Введення тіотриазоліну зумовило зниження рівня МСМ у сироватці крові уражених щурів. Так, на 5-ту добу рівень $МСМ_1$ становив 49 % ($p<0,001$) від рівня уражених тварин, а $МСМ_2$ – 34 % ($p<0,001$).

На зниження ступеня ендогенної інтоксикації за дії тіотриазоліну вказує і зниження ЕІІ. З одержаних результатів видно, що при введенні тіотриазоліну вже на 3-тю добу експерименту еритроцитарний індекс інтоксикації становив 56 % ($p<0,001$) від рівня показника уражених тварин. Найкращий ефект при застосуванні даного середника для корекції спостерігався на 5-ту добу з моменту припинення введення токсинів, коли ЕІІ знизився на 47,2 % ($p<0,001$) від рівня уражених тварин.

Введення тіотриазоліну позитивно впливало на стан плазматичних мембран. Активність АлАТ у плазмі крові максимально знизилась на 3-тю добу і становила відповідно 78 % ($p<0,001$) порівняно з ураженими тваринами, що, очевидно, свідчить про зменшення ступеня синдрому ендогенної інтоксикації та часткове відновлення функцій і цілісності плазматичних мембран гепатоцитів.

На пригнічення цитолітичних процесів у гепатоцитах під впливом тіотриазоліну вказує також зменшення активності АсАТ у плазмі крові. Максимальні зміни зафіксовано на 1-шу добу експерименту коли ензимна активність становила 72 % ($p<0,001$) порівняно з показником уражених тварин.

Показники лужної фосфатази також змінювались протягом усього експерименту. За корекції тіотриазоліном на 3-тю та 5-ту доби показники активності ЛФ становили 152 і 123 % ($p<0,001$) від рівня інтактних і були достовірно нижчими від аналогічних показників тварин групи III.

Під дією корегуючого чинника достовірно ($p<0,001$) зросла активність СДГ у піддослідних тварин. Зростала також активність цитохромоксидази. До закінчення експерименту

цитохромоксидазна активність у печінці білих щурів становила 187 % (p<0,001) відносно показника групи тварин, уражених парацетамолом на фоні нітритної інтоксикації.

Активність протонної АТФ-ази за умови застосування тіотриазоліну достовірно знижувалась порівняно з ураженими щурами в усі терміни експерименту. На 1-шу та 3-тю доби вона знизилась відповідно на 32 та 31 % (p<0,001). До 5-ої доби показники практично досягли рівня інтактних тварин.

Зафіксовано зростання під впливом тіотриазоліну швидкості N-деметилювання ДМА та р-гідроксилювання аніліну. Найкращий результат від його застосування ми отримали на 3-тю та 5-ту доби експерименту для N-деметилазної активності, яка була лише на 10 % (p>0,05) нижчою від норми, що достовірно не значуще, а на 1-шу добу даний показник зріс на 24 % (p<0,01) порівняно з показником у тварин, уражених ксенобіотиками. Пара-гідроксилазна активність при застосуванні корегуючого чинника зросла у 1,3 раза на 1-шу та 5-ту доби експерименту та в 1,4 раза на 3-тю добу відносно показника тварин III групи.

При дослідженні тривалості тіопенталового сну ми отримали результати, які зворотно корелюють із показниками функціонування мікросом. Введення тіотриазоліну на першу добу експерименту призводило до зниження показника на 18 % (p<0,01), на 3-тю та 5-ту доби – на 26 (p<0,01) і 28 % (p<0,001) стосовно показників уражених тварин. Порівняно із здоровими тваринами тривалість тіопенталового сну на 3-тю та 5-ту добу достовірно (p>0,05) не відрізнялася.

Отже, використання тіотриазоліну, зменшуючи інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, відновлюючи антиоксидантний потенціал, активуючи процеси енергозабезпечувального окиснення, нормалізуючи активність мікросомних ферментів приводить до покращання функціонального стану печінки тварин, уражених парацетамолом на тлі попереднього 7-ми разового уведення натрій нітриту.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що знайшло своє відображення у встановленні особливостей перебігу токсичного ураження парацетамолом після 7-ми разового введення натрій нітриту. Це наукове завдання вирішене шляхом експериментального вивчення інтенсивності процесів ліпідної пероксидації і окиснювальної модифікації білків, активності ферментної і неферментної ланок антиоксидантної системи, стану ендогенної інтоксикації, активності ферментів енергозабезпечення та мікросомного окиснення. Запропоновано нові підходи до корекції порушень, викликаних застосованими токсикантами, з використанням тіотриазоліну.

1. Ураження парацетамолом супроводжується вірогідним зростанням інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, що підтверджується підвищенням концентрації

дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, окисно-модифікованих білків у плазмі крові і тканині печінки уражених тварин, а попереднє семиразове уведення натрій нітриту призводить до більшого зростання значень цих показників, що вказує на підсилення ним токсичної дії парацетамолу.

2. За гострого отруєння парацетамолом на тлі 7-ми разового уведення натрій нітриту порушується стан ферментної і неферментної ланок антиоксидантної системи, на що вказує зниження супероксиддисмутазної і каталазної активності в тканині печінки, пригнічення глутатіонової ланки (зниження активності глутатіонпероксидази у 2,5 раза, глутатіонредуктази у 5,2 раза, концентрації відновленого глутатіону у 2,3 раза ($p<0,001$) на 5-ту добу дослідження) по відношенню до інтактних тварин.

3. Попереднє 7-ми денне уведення натрій нітриту призводить до достовірного пригнічення процесів енергозабезпечення гепатоцитів, викликаних отруєнням парацетамолом, на що вказує зниження в тканині печінки сукцинатдегідрогеназної активності на 26 %, цитохромоксидазної активності на 56 % ($p<0,001$) і зростання H^+-АТФ-азної активності в 1,8 раза від рівня тварин, яким вводили парацетамол у дозі 1250 мг/кг.

4. Гостре отруєння парацетамолом, а особливо на фоні 7-ми денного введення натрій нітриту призводить до порушення цілісності мембран гепатоцитів і виходу в кров внутрішньоклітинних ферментів – АлАТ, АсАТ і лужної фосфатази, активність яких у плазмі крові перевищувала норму у 3,1 раза (АлАТ), 2,4 раза (АсАТ) і 2,1 раза (ЛФ).

5. Семиденне уведення натрій нітриту призводить до достовірного зростання показників, що характеризують вираженість ендогенної інтоксикації, зокрема еритроцитарний індекс інтоксикації на 3-тю добу дослідження зріс на 14 % ($p<0,02$), $МСМ_1$ – на 31 % ($p<0,05$), $МСМ_2$ – на 61 % ($p<0,01$) порівняно з показниками тварин, отруєних парацетамолом.

6. Гостре ураження парацетамолом на тлі 7-ми разового введення натрій нітриту призводить до достовірного пригнічення окиснювальних процесів в ендоплазматичному ретикулумі печінки щурів, що підтверджується зниженням N-деметилазної активності на 26 %, р-гідроксилазної – на 22 % ($p<0,05$) на 3-тю добу дослідження і зростання тривалості тіопенталового сну в 1,2 раза порівняно з тваринами, яким вводили лише парацетамол.

7. Застосування тіотриазоліну з метою корекції порушень метаболічних процесів викликаних гострим отруєнням парацетамолом на тлі 7-ми разового уведення натрій нітриту супроводжується частковим зниженням інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, відновленням активності антиоксидантної системи, процесів мікросомного і енергозабезпечувального окиснення, покращенням стану плазматичних і субклітинних мембран гепатоцитів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пацкань Л. О. Вплив парацетамолу на активність процесів ліпопероксидації і стан антиоксидантної системи щурів на тлі тривалого застосування нітритів / Л. О. Пацкань, І. М. Кліщ // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 2 (51). – С. 87–91. (Здобувач провела експериментальні дослідження, здійснила статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, підготувала статтю до друку).

2. Пацкань Л. О. Стан ендогенної інтоксикації у щурів з гострим отруєнням парацетамолу на тлі тривалого застосування нітритів / Л. О. Пацкань, І. М. Кліщ // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 3, т. 2 (95). – С. 96–99. (Здобувач провела експериментальні дослідження, здійснила статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, підготувала статтю до друку).

3. Пацкань Л. О. Показники енергозабезпечення у тварин з токсичним ураженням парацетамолом на тлі тривалої дії натрій нітриту і корекції тіотриазоліном / Л. О. Пацкань, І. М. Кліщ // Практична медицина. – 2012. – Т. XVIII, № 5. – С. 39–43. (Здобувач провела експериментальні дослідження, здійснила статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, підготувала статтю до друку).

4. Пацкань Л. О. Метаболічні порушення у тварин за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації та їх корекції тіотриазоліном / Л. О. Пацкань, І. М. Кліщ // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 4 (42). – С. 105–109. (Здобувач провела експериментальні дослідження, здійснила статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, підготувала статтю до друку).

5. Пацкань Л. О. Вплив тіотриазоліну на процеси вільнорадикального окиснення білків плазми крові та печінки щурів при гострому отруєнні парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації / Л. О. Пацкань // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 125–129.

6. Пацкань Л. А. Влияние тиотриазолина на метаболические нарушения у животных при острых отравлениях парацетамолом на фоне интоксикации нитритов / Л. А. Пацкань // Экология Центрально-Черноземной области Российской Федерации. – 2012. – № 2 (29). – С. 195–200.

7. Пацкань Л. О. Стан ферментної ланки антиоксидантної системи за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі попереднього введення субтоксичних доз натрій нітриту / Л. О. Пацкань // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 4 (49). – С. 227.

8. Пацкань Л. О. Стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі попереднього введення субтоксичних доз натрій нітриту / Л. О. Пацкань // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т. 17, № 1–2. – С. 33.

9. Погорецька Х. В. Вплив тіотриазоліну на показники антиоксидантної системи у щурів з гострим парацетамоловим гепатитом / Х. В. Погорецька, Л. О. Пацкань // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 17 квітня 2012 р. : зб.

матеріалів конф. – Тернопіль, 2012. – С. 206. (Здобувач провела експериментальні дослідження, здійснила статистичну обробку одержаних результатів).

10. Пацкань Л. Вплив гострого отруєння парацетамолом на процеси пероксидного окиснення ліпідів в крові та печінці білих щурів / Л. Пацкань, Х. Погорецька // XVI міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 55-річчю Тернопільського державного медичного університету імені. І.Я. Горбачевського, 23-25 квітня 2012 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2012 – С. 200. (Здобувач провела експериментальні дослідження, підготувала тези до друку)

11. Пацкань Л. О. Стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі попереднього введення субтоксичних доз натрій нітриту / Л. О. Пацкань // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 1 (16). – С. 191.

12. Пацкань Л. Вплив гострого отруєння парацетамолом на тлі попереднього уведення субтоксичних доз натрій нітриту на процеси пероксидного окиснення ліпідів в крові і печінці білих щурів / Л. Пацкань, Х. Погорецька // Інноваційні технології в стоматології, 28 вересня 2012 р. : матеріали конфр. – Тернопіль, 2012 – С. 9-10. (Здобувач провела експериментальні дослідження, підготувала тези до друку)

13. Пацкань Л. О. Вплив парацетамолу на тлі тривалого застосування нітритів на стан ендогенної інтоксикації у щурів / Л. О. Пацкань // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 2 (17). – С. 197.

АНОТАЦІЯ

Пацкань Л.О. Патогенетичні особливості гепатотоксичності парацетамолу на фоні нітритної інтоксикації і методи фармакологічної корекції. – 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, 2013.

Робота присвячена вивченню патогенетичних особливостей гепатотоксичності парацетамолу на фоні нітритної інтоксикації і методу її фармакологічної корекції.

Встановлено, що гостре отруєння парацетамолом після 7-ми денного уведення натрій нітриту супроводжується значно виразнішими змінами інтенсивності мікросомного окиснення, процесів енергозабезпечення, більшою інтенсивністю ліпідної пероксидації, виснаженням компонентів ферментної і неферментної ланок антиоксидантної системи, дезінтеграцією клітинних і субклітинних мембран, ніж ізольоване уведення аналогічної дози парацетамолу.

Доведено позитивний вплив тіотриазоліну на стан метаболічних процесів, порушених уведенням парацетамолу у токсичній дозі на фоні попередньої інтоксикації, викликаної 7-ми денним уведенням натрій нітриту.

Ключові слова: гепатотоксичність, парацетамол, натрій нітрит, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система, ендогенна інтоксикація, тіотриазолін.

АННОТАЦИЯ

Пацкань Л.А. Патогенетические особенности гепатотоксичности парацетамола на фоне нитритной интоксикации и методы фармакологической коррекции. – На правах рукописи.

Диссертация на получение 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, 2013.

Работа посвящена изучению патогенетических особенностей гепатотоксичности парацетамола на фоне нитритной интоксикации и метода ее фармакологической коррекции.

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах, которых содержали на стандартном рационе вивария. Для исследований использовали 198 половозрелых крыс. Острое поражение парацетамолом вызывали путем его перорального введения в дозе 1250 мг/кг (1/2 LD50) на протяжении 2-х суток. Нитртитную интоксикацию вызывали введением натрий нитрита в дозе 25 мг/кг на протяжение 7-ми суток. С целью коррекции использовали тиотриазолин внутримышечно в виде 2,5 % раствора из расчета 50 мг/кг с момента введения парацетамола.

Произведена сравнительная оценка изменений метаболических процессов, вызванных действием парацетамола при его изолированном введении и на фоне нитритной интоксикации, а также эффективности тиотриазолина для коррекции вызванных нарушений.

Установлено, что введение животным парацетамола сопровождается значительным нарушением функциональной способности гепатоцитов. Под действием парацетамола существенно изменяется состояние плазматических мембран: в сыворотке крови возросла активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Введение парацетамола также сопровождается возрастанием значений молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации – маркеров эндогенной интоксикации. Введение парацетамола также сопровождается значительной активацией свободнорадикального окисления белков печени и сыворотки крови.

Комбинированное введение подопытным животным парацетамола на фоне натрий нитрита обуславливает более выраженные нарушения енергообеспечения, свободнорадикального

окисления, состояния антиоксидантной системы и плазматических мембран по сравнению с таковыми, вызываемыми только парацетамолом. Нарушения за направленностью остаются такими же, как при отдельном воздействии парацетамола, но их интенсивность превышает таковую каждого из используемых веществ, что свидетельствует о взаимном усилении их токсического действия.

Применение тиотриазолина снижает проявления токсического воздействия парацетамола на фоне нитритной интоксикации: существенно уменьшается уровень эндогенной интоксикации, улучшаются показатели антиоксидантной системы, свободнорадикального окисления и функционального состояния плазматических мембран.

Полученные результаты углубляют знания о патогенетических механизмах токсического действия парацетамола на фоне предшествующей нитритной интоксикации, что позволит разрабатывать более эффективные методы коррекции нарушений, возникающих при данной патологии. Результаты исследований позволяют констатировать эффективность использования тиотриазолина в условиях острого отравления парацетамолом на фоне предшествующей нитритной интоксикации.

Ключевые слова: гепатотоксичность, парацетамол, натрий нитрит, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система, эндогенная интоксикация, тиотриазолин.

ANNOTATION

Patskan L.O. Pathogenetic features of paracetamol hepatotoxicity on the background of nitrite intoxication and pharmacological methods of its correction. – On the rights of manuscript.

Thesis for gaining degree of candidate of medical sciences, specialty 14.03.04 - pathological physiology. – State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevskyy Health Ministry of Ukraine» Ternopil, 2013.

Thesis is devoted to investigation of pathogenetic features of paracetamol hepatotoxicity on the background of nitrite intoxication and method of its pharmacological correction.

It was found that an acute paracetamol poisoning after a 7-day administration of sodium nitrite is characterized by much more expressive intensity changes of microsomal oxidation, processes of energy supplement, greater intensity of lipid peroxidation, depletion of enzyme components and non enzyme parts of antioxidant system, disintegration of cellular and subcellular membranes, than isolated input of similar paracetamol dose.

A positive effect of Thiotriazoline on metabolic processes that were affected by input of toxic doses of paracetamol in the background of previous intoxication caused by 7-day input of sodium nitrite was proved.

Key words: hepatotoxicity, paracetamol, sodium nitrite, free radical oxidation, antioxidant system, endogenous intoxication, Thiotriazoline.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

ВРО – вільнорадикальне окиснення

ВГ – відновлений глутатіон

ГП – глутатіонпероксидаза

ГР – глутатіонредуктаза

G-SH – відновлений глутатіон

ДК – дієнові кон’югати

ЕІІ – еритроцитарний індекс інтоксикації

КТ – каталаза

МСМ – молекули середньої маси

ОМБ – окислювальна модифікація білків

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК АП – ТБК-активні продукти

ЦО – цитохромоксидаза

ЦП – церулоплазмін

НАДФН – нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат відновлений