

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

МОЗ України (м. Тернопіль)

Дана робота є фрагментом НДР «Біохімічні механізми токсичності наночастинок різної природи та інших антропогенних і біогенних токсикантів в біологічних системах», № держ. реєстрації 0112U000542.

Вступ. За даними багатьох авторів, у зв'язку з постійним зростанням забруднення навколишнього середовища, незбалансованим харчуванням, що обумовлене змінами у соціальній структурі суспільства, низькою якістю питної води, зловживанням алкоголем і лікарськими засобами порушуються фізіологічні функції печінки [2].

Безпечність фармакотерапії парацетамолом залишається актуальною проблемою сучасної фармакології, оскільки парацетамол (ПА) належить до найбільш вживаних лікарських засобів в Україні та й в усьому світі, а необмежений продаж препарату сприяє надзвичайно широкому його застосуванню пересічним населенням [13]. Кожного дня понад 36 млн американців використовують вищі терапевтичні дози анальгетиків, серед яких націпопулярнішими є ацетамінофен, аспірин, ібупрофен для лікування хронічного болю слабкої та середньої інтенсивності різного походження [15]. Згідно даних медичних центрів Америки та Великобританії передозування парацетамолу є основною причиною гострої печінкової недостатності, при цьому смертність від ліків за даними ВООЗ займає 5-те місце в світі [12].

За останні роки в науковій літературі досить широкого поширення набула концепція сутності синдрому ендогенної інтоксикації (EI), який найчастіше зустрічається у клінічній практиці, зокрема, виникнення системного запалення, яке зумовлюють різні патологічні процеси, як, наприклад, тканинна деструкція і виражена гіпоксія тканин [1, 9]. Серед патологічних біохімічних процесів велика увага приділяється активації протеолізу з порушенням загального ферментного гомеостазу організму, яка корелює з іншими маркерами EI – лейкоцитарним індексом інтоксикації, циркулюючими імунними комплексами (ЦІК), молекулами середньої маси (МСМ) [6, 11].

Враховуючи високу частоту отруєнь ПА, інтерес дослідників прикутий до експериментального вивчення питань, пов'язаних із раннім виявленням

порушень метаболізму, пошуку ефективних методів лікування та корекції патологічних змін. Для з'ясування особливостей токсичного впливу гострого парацетамольного ураження велике значення мають також порівняльні дослідження впливу ПА та інших провокуючих чинників. Відомо, що дозована аліментарна депривація стимулює реакцію організму на підвищення неспецифічної резистентності, при чому вона здатна подовжувати тривалість життя, підвищувати ефективність функціонування молекулярних та клітинних систем, збільшувати адаптаційні можливості організму [14]. Робіт по дослідженню впливу повної аліментарної депривації на процеси фізіологічної регенерації та функціонування паренхіми печінки обмаль, висновки цих робіт неоднозначні, що може бути пов'язано з різними умовами проведення експерименту і різним ступенем і тривалістю депривації [3].

Мета дослідження – вивчити характер змін показників ендогенної інтоксикації в сироватці крові лабораторних тварин за умови гострого отруєння парацетамолом на тлі харчової депривації і патогенетично обґрунтувати виявлені зміни.

Об'єкт і методи дослідження. Для вивчення рівня ендогенної інтоксикації за умов токсичного ураження ПА на тлі харчової депривації використовували білих безпородних щурів-самців, яких утримували на стандартному раціоні віварію при вільному доступі до води. Токсичне ураження ПА викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення тваринам суспензії ацетамінофену у 2% розчині крохмалю в дозі 1250 мг/кг маси тіла ($1/2 LD_{50}$). У кожну дослідну групу було включено 6 тварин. Харчову депривацію тваринам викликали шляхом їх утримання в умовах повного харчового голодування при достатньому доступі до води. Експеримент проводили на тваринах масою 220–250 г, яких розділили на 6 груп:

1 група – контрольні тварини, яким вводили 2% розчин крохмалю;

2 група – тварини, яким одноразово внутрішньошлунково у 2% розчині крохмалю вводили ПА в дозі 1250 мг/кг;

3 група – тварини, яким моделювали харчову депривацію протягом 3 діб;

4 група – тварини, яким на фоні харчової депривації через 3 доби одноразово внутрішньошлунково у 2% розчині крохмалю вводили ПА в дозі 1250 мг/кг;

5 група – тварини, яким моделювали харчову депривацію протягом 7 діб;

6 група – тварини, яким на фоні харчової депривації через 7 діб одноразово внутрішньошлунково у 2% розчині крохмалю вводили ПА в дозі 1250 мг/кг.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Через 3 і 7 діб проводили еутаназію щурів методом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини, дотримуючись правил гуманного ставлення до тварин. Кров для дослідження брали з порожнини серця. Ступінь вираження ендogenous токсичного синдрому оцінювали за вмістом у плазмі крові молекул середньої маси (МСМ) при довжинах хвилі 254 нм і 280 нм та еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) [5, 7].

Одержані результати статистично обробляли, обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду (М), стандартну похибку середньої арифметичної (m) та достовірність відмінностей (p).

Результати досліджень та їх обговорення. У ході аналізу представлених цифрових параметрів встановлено, що при токсичному ураженні ПА на тлі харчової депривації активуються катаболічні процеси, знижується детоксикаційна здатність організму, утворюються проміжні продукти протеолізу – пептиди середньої молекулярної маси, збільшується вміст ендотоксинів і розвивається синдром «метаболическої інтоксикації», який супроводжується пригніченням адаптаційних можливостей [13, 15]. МСМ

використовуються як маркер інтоксикації різного генезу для визначення ступеня тяжкості патологічного процесу.

Як видно з **таблиці**, після введення ПА вміст МСМ/254 у плазмі крові щурів збільшився у 1,8 раза у порівнянні з контрольними тваринами, МСМ/280 – у 2,5 раза ($p < 0,001$). Також встановлено, що при моделюванні харчової депривації щурам на 3-тю добу не відбувається достовірних змін стосовно 1-ої групи, тоді як вже на 7-му добу відмічено зростання МСМ/254 у плазмі крові щурів у 1,2 раза у порівнянні з контрольними тваринами, МСМ/280 – у 1,3 раза ($p < 0,001$). Високі значення МСМ відзначено в плазмі крові щурів 4-ої групи, яким гостре отруєння ПА проводили після попереднього триденного аліментарного голодування. Зокрема, вміст МСМ/254 збільшувався на 114,0%, а МСМ/280 – на 174,9% порівняно з контрольними тваринами. Максимальні значення МСМ виявлено в плазмі крові щурів 6-ої групи, яким на фоні семиденної харчової депривації моделювали гостре отруєння ПА. При цьому в 6-ій експериментальній групі на 7-му добу відмічено зростання МСМ/254 у плазмі крові щурів у 2,4 раза у порівнянні з контрольними тваринами та на 12,4% відносно результатів 4-ої групи і відповідно МСМ/280 – у 3,1 раза та на 13,3%. Слід зауважити, що вказані цифрові величини статистично достовірно відрізнялись між собою ($p < 0,001$) (**табл.**).

Очевидно, ПА посилює в організмі тварин катаболічні процеси, внаслідок відбувається зростання вмісту МСМ, що вказує на різке збільшення концентрації ланцюгових і ароматичних амінокислот у складі їх пептидних компонентів. Підвищення вмісту МСМ/254, до складу яких можуть входити олігопептиди, фрагменти нуклеїнових кислот, вищих жирних кислот, тригліцеридів може свідчити про порушення структури мембран гепатоцитів, а МСМ/280 компонентами яких можуть бути пуринові основи, сечова кислота та ароматичні амінокислоти – про пригнічення детоксикаційної функції печінки [8].

Таблиця

Динаміка вмісту МСМ (ум. од.) та ЕІІ (%) у плазмі крові піддослідних груп тварин за умов гострого отруєння парацетамолом на фоні харчової депривації

Показники	1 дослідна група	2 дослідна група	3 дослідна група	4 дослідна група	5 дослідна група	6 дослідна група
Кількість тварин	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6
МСМ/254, ум. од.	0,372± 0,008	0,675± 0,006	0,389± 0,007	0,796± 0,005	0,456± 0,006	0,894± 0,008
p	$p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{1-5} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{2-5} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$, $p_{4-5} < 0,001$, $p_{1-6} < 0,001$, $p_{4-6} < 0,001$.					
МСМ/280, ум. од.	0,199± 0,003	0,504± 0,003	0,204± 0,003	0,546± 0,005	0,259± 0,007	0,618± 0,007
p	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{1-5} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{2-5} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$, $p_{4-5} < 0,001$, $p_{1-6} < 0,001$, $p_{4-6} < 0,001$.					
ЕІІ, %	43,42± 1,24	84,85± 1,31	43,80± 0,88	96,52± 0,60	53,00± 0,89	116,52± 3,42
p	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{1-5} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{2-5} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$, $p_{4-5} < 0,001$, $p_{1-6} < 0,001$, $p_{4-6} < 0,001$.					

Примітка: p – вірогідність відмінностей між дослідними групами.

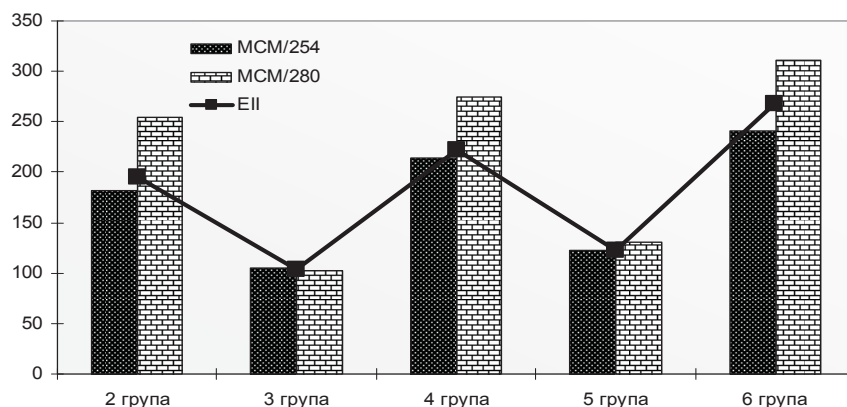


Рис. Порівняльна характеристика показників ендогенної інтоксикації (%) у щурів при гострому токсичному ураженні парацетамолом на тлі аліментарного голодування.

У ході аналізу представлених цифрових параметрів EII встановлено, що даний показник зріс у 2,0 рази після введення ПА у порівнянні з контролем (табл.). При моделюванні харчової депривації у щурів відмічалась зміна показника лише у 5-й дослідній групі, який перевищував показники 1-ої групи на 22,1% ($p < 0,001$). Високе значення EII відзначено в плазмі крові щурів 4-ої групи, яке було вищим на 26,9% від даних 2-ої групи і в 2,2 рази відносно контролю. Даний показник досягав максимальних цифр у 6-й групі, коли на фоні семиденної харчової депривації моделювали гостре отруєння ПА. При цьому EII на 46,1% перевищував аналогічний показник у 4-ій групі ($p < 0,001$). Зокрема, у тварин з ПА на фоні харчової депривації зростає проникність еритроцитарних мембран, які в значній мірі відображають стан клітинних мембран внутрішніх органів. На цій підставі можна говорити, що ПА підвищує проникність клітинних мембран взагалі, проявляючи мембранолітичну дію.

Порівнюючи отримані дані вмісту MCM/254, MCM/280 й EII, можна говорити про односпрямовані їх зміни, які характеризуються лінійним зростанням на 7-му добу спостереження при гострому токсичному ураженні ПА на тлі аліментарного голодування, що свідчить про наростання ендогенної інтоксикації ($p < 0,001$) (рис.). Потрібно відмітити, що поєднаний вплив ПА та харчової депривації у відсотковому відношенні проявляє більшу токсичну дію, у порівнянні з окремим введенням ПА чи моделюванням аліментарного голодування. Це свідчить про потенціювання токсичної дії, що може супроводжуватися як посиленням в організмі катаболічних проявів, так і пригніченням функціональної активності системи детоксикації.

Універсальністю будови плазматичних і внутрішньоклітинних мембран пояснюється один із

основних неспецифічних механізмів порушення внутрішньоклітинного гомеостазу і незалежно від фактору, що ініціює реакцію пероксидного окиснення ліпідів мембран, у нашому дослідженні відбувається поєднання харчової депривації та гострого ПА отруєння, її проникність під впливом ПОЛ різко порушується, що веде до ряду порушень всередині клітини і завершується пошкодженням клітинних органел і виходом ферментів. Проведені нами дослідження підтверджують, що гостре отруєння ПА на тлі 3-денного аліментарного голодування супроводжується оксидативним стресом, який поглиблюється зі збільшенням тривалості харчової депривації. Цей процес відіграє визначну роль у розвитку ендогенної інтоксикації.

Отже, синдром «метаболічної інтоксикації» тісно пов'язаний з функціональним станом біологічних мембран, оскільки знижує функціональну активність регулювальних систем, ініціює процеси пероксидації, зумовлює накопичення їх дериватів, метаболітів з наступною дестабілізацією окислювального фосфорилування, порушення функціонування клітинних мембран [4, 10].

Висновок. Поєднаний вплив парацетамолу та харчової депривації на 3-тю добу експерименту проявляє більшу токсичну дію, у порівнянні з окремим введенням парацетамолу чи моделюванням аліментарного голодування, що характеризується зростанням показників ендогенної інтоксикації, яка поглиблюється зі збільшенням тривалості харчової депривації.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається провести дослідження з метою вибору максимально ефективної медикаментозної корекції ендотоксикозу при експериментальному парацетамольному отруєнні на тлі харчової депривації.

Література

1. Бакалюк О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наук. досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11-13.
2. Березовський В. Я. Фізіологічна регенерація паренхіми печінки щурів молодого віку при обмеженому харчуванні та наступному відновленні харчового раціону / В. Я. Березовський, Р. В. Янко, І. Г. Літовка // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 7-10.
3. Влияние пищевой депривации на углеводный метаболизм в органах и тканях крыс / Косматых Т. А., Шевченко М. Ю., Попов В. Н., Епринцев А. Т. // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. – 2001. – № 2. – С. 118-120.
4. Волчегорский И. А. Влияние «средних молекул», выделенных из плазмы крови интактных и обожженных животных, на клеточный состав культур эритробластических островков костного мозга / И. А. Волчегорский, Н. В. Тишевская, Д. А. Кузнецов // Вестник РАМН. – 2002. – № 2. – С. 30-36.

5. Гаврилов В. Б. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра / В. Б. Гаврилов, Н. Ф. Лобко, С. В. Конев // Клин. лаб. диагн. – 2004. – Вып. 3. – С. 12-16.
6. Громашевська Л. Л. "Середні молекули" як один з показників "метаболічної інтоксикації" в організмі / Л. Л. Громашевська // Лаборат. діагностика. – 2000. – № 1. – С. 11-16.
7. Корякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (Обзор литературы) / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
8. Криницька І. Я. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів за умов гострого алкогольного отруєння на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю / І. Я. Криницька, І. М. Кліщ // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2007. – Вип. 30. – С. 16-19.
9. Мисула І. Р. Загоєння кукси бронха після пульмонекомії у тварин з різною реактивністю / І. Р. Мисула, О. В. Вайда // Здобутки клін. і експеримент. медицини. – 2003. – № 1. – С. 147.
10. Морфофункціональні зміни в легенях лабораторних тварин у патогенезі експериментального хронічного бронхіту токсичної та пилової етіології / М. Г. Карнаух, В. Д. Крушевський, С. П. Луговський, М. А. Комаров // Гігієна населених місць. – 2003. – Вип. 41. – С. 53-58.
11. Якобсьяк М. Імунологія: Пер. з польської / За ред. проф. В. В. Чоп'як. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672с.
12. Effects of legislation restricting pack sizes of acetamol and salicylates on self poisoning in the United Kingdom: before and after study / K. Hawton, E. Townsend, J. J. Deeks [et al.] // British Med. J. – 2001b. – Vol. 322. – P. 1203-1207.
13. Hersh E. V. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents / E. V. Hersh, A. Pinto, P. A. Moore // Clinical Therapeutics. – 2007. – Vol. 29, Iss. 11, Suppl. 1. – P. 2477-2497.
14. Kirkwood T. B. Understanding the odd science of aging / T. B. Kirkwood // Cell. – 2005. – Vol. 120. – P. 437-447.
15. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review / Shu-Mei Chen, Mei-Fang Liu, Jill Cook [et al.] // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2009. – Vol. 82, Iss. 7. – P. 797-806.

УДК 616.36-099:615.212-06:616-008.9]-06:615.874.24-092.9

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ФОНЕ ПИЩЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Гембаровский Н. В., Клич И. Н., Марущак М. И.

Резюме. Исследование проведено на белых крысах-самцах массой 220-250 г, которым моделировали пищевую депривацию и острое отравление парацетамолом. Установлено, что совмещенное влияние парацетамола и пищевой депривации на 3-и сутки эксперимента проявляет большее токсическое действие, по сравнению с отдельным введением парацетамола или моделированием алиментарного голодания, что характеризуется ростом показателей эндогенной интоксикации. Максимальные значения молекул средней массы обнаружены в плазме крови крыс, которым на фоне семидневной пищевой депривации моделировали острое отравление парацетамолом, что свидетельствует о углублении эндотоксикоза с увеличением продолжительности пищевой депривации.

Ключевые слова: острое отравление парацетамолом, пищевая депривация, эндогенная интоксикация.

УДК 616.36-099:615.212-06:616-008.9]-06:615.874.24-092.9

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

Гембаровський М. В., Клич І. М., Марущак М. І.

Резюме. Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 220-250 г, яким моделювали харчову депривацію та гостре отруєння парацетамолом. Встановлено, що поєднаний вплив парацетамолу та харчової депривації на 3-тю добу експерименту проявляє більшу токсичну дію, у порівнянні з окремим введенням парацетамолу чи моделюванням аліментарного голодування, що характеризується зростанням показників ендогенної інтоксикації. Максимальні значення молекул середньої маси виявлено в плазмі крові щурів, яким на фоні семиденної харчової депривації моделювали гостре отруєння парацетамолом, що свідчить про поглиблення ендотоксикозу зі збільшенням тривалості харчової депривації.

Ключові слова: гостре отруєння парацетамолом, харчова депривація, ендогенна інтоксикація

UDC 616.36-099:615.212-06:616-008.9]-06:615.874.24-092.9

Particularities of the Pathogenetic Mechanisms of Endogenous Intoxication in Acute Paracetamol Poisoning during Food Deprivation

Gembarovsky M. V., Klishch I. M., Marushchak M. I.

Summary. Investigation was made on white male rats weighting 220-250 g using the models of food deprivation and acute paracetamol poisoning. It was established that the combined effect of paracetamol and food deprivation on the 3rd day of the experiment shows greater toxic effects, in accordance to the separate administration of paracetamol or modeling nutritional deficiency, which characterized by growth indicators of endogenous intoxication. Maximum values of middle mass molecules was found in the rats plasma in the model of acute paracetamol poisoning after a 7-day nutritional starvation, It was indicated the growth of endotoxemia with increasing duration of food deprivation.

Key words: acute paracetamol poisoning, food deprivation, endogenous intoxication.

Стаття надійшла 22. 01. 2013 р.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.