ВІПЛИВ L-КАРНІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

Дослідження проведено на білих цурух-самцах масою 220–250 г, в яких моделювали харчує депривацію та гостре отруєння парацетамолом. З метою корекції виявлених порушень використано L-карнітин. Встановлено односпрямовані зміни молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації у плазмі крові, що проявлялися позитивним впливом застосованого середняка з найкращим ефектом на 7-му добу. Незважаючи на позитивний корегувальний ефект L-карнітину, рівень ендогенної інтоксикації залишався статистично вищим від контрольних значень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостре отруєння парацетамолом, харчова депривація, ендогенна інтоксикація, L-карнітин.

ВСТУП. Передозування парацетамолу (ПА) являє собою одне з найпоширенішіх отруєнь фармацевтичними середниками у всьому світі. Його вважають безпечним у терапевтичних дозах, але при передозуванні ПА розвивається геморагічний центродольний некроз гепатоцитів, що може призвести до летальніх наслідків [8, 10]. Незважаючи на значну зусилля щодо вивчення механізму парацетамоліндукованого ураження печінки та шляхів його корекції, дуже часто не враховують стан організму людини та захворювання, на тлі яких розвивається токсичне ураження печінки.

За глибиною фізіологічних зрушень, які можуть викликатись різними екстремальними чинниками, тривали апеметричне голодування є одним із найбільш значимих. Харчова депривація характеризується поєднанням гормональних і метаболічних змін, при цьому активуються симпатоадреналова і гіпофізарно-наднірковозалозна системи, знижується активність тиреоїдної та гонадної систем, метаболізм переключається з вуглеводного на жировий тип обміну при загальному гальмуванні процесів енергопродукції [2, 9].

Сучасні напрями лікування токсичного ПА ураження зводяться, головним чином, до таких терапевтичних заходів: впливу фармацевтичними препаратами на біохімічні процеси та ультраструктурну організацію в гепатоцитах; застосування різноманітних методів очищення внутрішнього середовища організму людини – гемодіалізу, перitoneального діалізу, замінного переливання крові або фізико-хімічних сорбційних методів; тимчасового заміщення функцій гепатоцитів, уражених патологічним процесом [6]. Проте, незважаючи на численні дослідження вітчизняних і зарубіжних спеціалістів, проблема біохімічної корекції екзотоксикозів залишається все ще не вирішеною [5]. Перспективним щодо гепатопротекторного ефекту може бути препарат L-3-окси-4-триметиламінобутират – L-карнітин [1]. Це низькомолекулярна органічна сполука, яка відіграє роль переносника ацільних груп у симплорі з протонами через внутрішню мітохондріальну мембрану в матрикс, де здійснюється їх β-окиснення.

З огляду на вищенаведене, метою даної роботи було вивчити вплив L-карнітину на характер змін показників ендогенної інтоксикації в щурів з гострим отруєнням парацетамолом на тлі харчової депривації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для вивчення ендогенної інтоксикації за умов токсичного ураження ПА на тлі харчової депривації та їх кореції L-карнітином використовували білих безпородних щурів-самців, яких утримували на стандартному раціоні відвіду при вільному доступі до води. Токсичне ураження ПА викли-
кали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення тваринам суспензії PA у 2 % розчині кроляни в дозі 1250 мг/кг маси тіла (1/2 LD₅₀). До кожної дослідної групи входило 6 тварин. Харчову дієвість викликали шляхом утримування щурів в умовах повного харчового голодування при достатньому доступі до води. За метою корекції викликаних порушень перорально вводили 20 % розчин L-карнітину, попередньо розведений у 10 разів ізотонічним розчином натрію хлориду, щобою в дозі 50 мг/кг у всі дні експерименту [7].


Через 3 і 7 діб здійснювали еватаназію щурів методом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини, дотримуючись правил гуманічного ставлення до тварин. Крім для дослідження брали з порожнини серця. Ступінь вираження ендогенної токсичного синдрому оцінювали за вимітам у плазмі крові молекул середньої маси (MCM) при довжині хвилі 254 і 280 нм та еритроцитарним індексом інтоксикації (EI) [3, 4].

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

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати наших досліджень показали, що поєднаний вплив парacetамолу та харчової депривації на 3-ту добу експерименту проявляє більшу токсичну дію порівняно з окремим введенням PA чи моделюванням альimentарного голодування, що характеризувалося зростанням показників ендогенної інтоксикації, яка по-глиблювалася за збільшенням тривалості харчової депривації.

Встановлено, що повне голодування є фактором, який потенційно токсичний PA. Тому з метою корекції виявлених порушень ми використали L-карнітин. З наведених даних видно, що введення L-карнітину зумовило зниження рівня ендогенної інтоксикації у плазмі крові уражених щурів. Так, при введенні ураженим тваринам L-карнітину спостерігали зменшення рівнів MCM/254 (продукти катаболізму білків, пептидів, що містять ланцюгові аміноїзотопії) у крові через 3 доби експерименту на 21,8 %, MCM/280 (складові розладу білків, що містять ароматичні амінокислоти, нуклеїнових кислот – пурини, піримідини, рибозид сечової кислоти) – на 19,7 %, EI – на 22,2 % порівняно з результатами 2-ї групи піддослідних тварин (p<0,001). Найкращий ефект при застосуванні даного середника для корекції спостерігали на 7-му добу, коли рівень MCM/254 зменшувався на 26,2 %, MCM/280 – за 20,8 %, EI – на 26,6 % порівняно з результатами 2-ї групи піддослідних тварин (p<0,001). Незважаючи на позитивний корегуальний ефект L-карнітину в крові отруєних PA, рівень ендогенної інтоксикації залишався статистично вищим від контрольних значень, зокрема на 3-ту добу показники MCM/254 був більшим у 2,2 раза, MCM/280 у 1,7 раза, EI – в 1,7 раза, через 7 діб – у 2,5 раза, 1,8 раза і 2,0 рази відповідно (табл.).

При зіставленні отриманих результатів щодо показників ендогенної інтоксикації за умови дії L-карнітину в плазмі крові щурів із

| Таблиця – Показники вмісту MCM (Ум. од.) та EI (%) у плазмі крові щурів при гострому парacetамольному ураженні L-карнітином (M±m, n=6) |
|---|---|---|---|---|
| Показник | Група тварин | | | |
| | інтактні, 1-ша група | уражені PA на тлі харчової депривації, 2-га група | корекція L-карнітином, 3-тя група | |
| | 3-та доба | 7-ма доба | 3-та доба | 7-ма доба | |
| MCM/254, ум. од. | 0,37±0,008 | 0,79±0,005 | 0,89±0,008 | 0,62±0,007 | 0,86±0,010 | 0,60±0,001 | 0,86±0,001 |
| MCM/280, ум. од. | 0,19±0,003 | 0,54±0,005 | 0,61±0,007 | 0,43±0,006 | 0,49±0,005 | 0,68±0,001 | 0,48±0,001 |
| El, % | 43,42±1,24 | 96,52±0,60 | 116,52±3,42 | 75,13±1,29 | 85,47±1,20 | 0,89±0,011 | 0,89±0,011 |

Примітки:
1) p₁ – відмінності достовірні порівняно з інтактними тваринами;
2) p₂ – відмінності достовірні між 2-ю та 3-ю групами уражених тварин.
гострим ПА ураженням на тлі харчової депривації встановлено однонапрямовані їх зміни, які проявлялися позитивним впливом застосованого середняка, що характеризувалося статистично значимим зменшенням як ланцюгових, так і ароматичних амінокислот у складі пептидних компонентів MCM та сумарного токсичного впливу на мембрану еритроцитів, з найкращим ефектом на 7-му добу (рис.). Причому, чим триваліший час від початку введення тваринам L-карнітину, тим показники ендогенної інтоксикації зазнали більших змін у напрямку нормалізації.

Під час гострого ПА ураження на тлі харчової депривації зсува метаболізм у бік катаболічних реакцій у крові зумовлювало появу великої кількості проміжних та кінцевих продуктів обміну, біологічно активних речовин, продуктів деструкції органів і тканин, продуктів активного протеолізу, гідроперекисей ліпідів і білків, що приводило до посилення ендогенного токсикозу, що підтвердили наведені маркери ендогенної інтоксикації. За умови корекції L-карнітином відбувається поступове відновлення детоксикаційної функції гепатоцитів уражених шурфів під впливом застосованого лікувального середняка, що сприяло збільшенню окиснення токсичних ендо- та екзогенних продуктів. Враховуючи те, що зростання вмісту MCM відзеркалює посилення катаболічних процесів, то зменшення їх вмісту під впливом L-карнітину можна оцінювати як прояв нормалізації метаболічних процесів,

Рис. Порівняльна характеристика показників ендогенної інтоксикації (%) у шурфі з гострим парacetамольним ураженням на тлі харчової депривації та за умови корекції L-карнітином (* - відмінності достовірні між 2-ю і 3-ю групами уражених тварин).

зокрема як доказ зрівноваження між катаболізмом та анаболізмом.

ВИСНОВОК. L-карнітин позитивно впливає на підвищені показники ендогенної інтоксикації за умови токсичного ураження парацетамолом на тлі харчової депривації, що проявляється зменшенням ланцюгових і ароматичних амінокислот у складі пептидних компонентів молекул середньої маси та сумарного токсичного впливу на мембрану еритроцитів з найкращим корегувальним ефектом на 7-му добу.

СОПОСТАВЕННЯ ЛІТЕРАТУРИ

3. Гаврилов В. Б. Определение тирозин- и трипофосфидсодержащих 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.
4. Корякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических наруше-

7. Сидоряк Н. Г. Вплив L-карнітину на перекисное окисление липидов и липидный состав сыво-
ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРЯЖЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ФОНЕ ПИЩЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Резюме
Исследование проведено на белых крысах-самцах массой 220–250 г, у которых моделировали пищевую депривацию и острую отравление парacetamolом. С целью коррекции выявленных нарушений использовали L-карнитин. Установлены однородные изменения молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации в плазме крови, что проявлялись положительным влиянием примененного препарата с наилучшим эффектом на 7-е сутки. Несмотря на положительный корректирующий эффект L-карнитина, уровень эндогенной интоксикации оставался статистически выше контрольных значений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остroe отравление парacetamolом, пищевая депривация, эндогенная интоксикация, L-карнитин.

EFFECT OF L-CARNITINE ON ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES IN CASE OF EXPERIMENTAL ACUTE PARACETAMOL INJURY ON THE BACKGROUND OF FOOD DEPRIVATION

Summary
Investigation was made on white male rats weighting 220–250 g using the models of food deprivation and acute paracetamol poisoning. L-carnitine was used for the correction of pathological changes. The same changes of middle mass molecules and intoxication index in plasma were found which manifested by the positive impact of carnitine chloride with the best effect on the 7th day. Despite the positive effect of L-carnitine in the blood the level of endogenous intoxication were remained statistically higher than control values.

KEY WORDS: acute paracetamol injury, food deprivation, endogenous intoxication, L-carnitine.

Н. В. Гембаровский
Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

M. V. Hembarovskyi
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

Отправлено 04.04.13

Адреса для листування: М. В. Гембаровський, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воля, 1, Тернопіль, 46001, Україна.