

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ І СТАН ПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ З ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ АЦЕТАМІНОФЕНОМ

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ І СТАН ПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ З ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ АЦЕТАМІНОФЕНОМ – Для вивчення вікових особливостей ефективності застосування тіотриазоліну в тварин з токсичним ураженням ацетамінофеном ми провели дослідження інтенсивності окисації білків, вмісту молекул середньої маси, активності аминотрансфераз плазми крові, а також еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин трьох вікових періодів: 3-місячних (статевонезрілі, молоді), 8–10-місячних (статевозрілі дорослі), 18–24-місячних (старі). Токсичне ураження ацетамінофеном моделювали шляхом його внутрішньошлункового введення у дозі 1250 мг/кг (1/2 LD₅₀) у вигляді суспензії в 2 % крохмальному гелі 1 раз на добу протягом 2-х діб. Тіотриазолін вводили внутрішньочеревно у дозі 100 мг/кг з моменту першого уведення ацетамінофену. Евтаназію тварин проводили через 24 год, 3 і 5 діб від моменту останнього введення ацетамінофену під тиопенталовим знеболюванням. Проведені дослідження доказали вікові особливості коригуючого впливу тіотриазоліну. Найефективнішим було його застосування в молодих і дорослих тварин, у старих тварин застосування тіотриазоліну мало менший коригуючий вплив на досліджувані показники.

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН У КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ С ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АЦЕТАМИНОФЕНОМ – С целью изучения возрастных особенностей эффективности применения тиотриазолина у животных с токсическим поражением ацетаминифеном мы провели исследование интенсивности окисации белков, содержания молекул средней массы, активности аминотрансфераз плазмы крови, а также эритроцитарного индекса интоксикации у животных трех возрастных периодов: 3-месячных (неполовозрелые, молодые), 8–10-месячных (половозрелые, взрослые), 18–24-месячных (старые). Токсическое поражение ацетаминифеном моделировали путем его внутривентрикулярного введения в дозе 1250 мг/кг (1/2 LD₅₀) в виде суспензии в 2 % крахмальном геле 1 раз в сутки в течение 2-х суток. Тиотриазолин вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг с момента первого ввода ацетаминифена. Эвтаназию животных проводили через 24 ч, 3 и 5 суток с момента последнего ввода ацетаминифена под тиопенталовым обезболиванием. Проведенными исследованиями доказано возрастные особенности корригирующего воздействия тиотриазолина. Наиболее эффективным было его применение у молодых и взрослых животных, у старых животных применения тиотриазолина имело меньшее корригирующее воздействие на исследуемые показатели.

INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE ON ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES TOXIC AND STATE OF PLASMA MEMBRANES IN RATS OF DIFFERENT AGE PERIOD WITH LESIONS BY ACETAMINOPHEN – To study age-effectiveness of Thiotriazoline in animals with toxic lesions by acetaminophen, we conducted the research of protein oxidation intensity, content molecular with high weight, activity of plasma aminotransferase, and erythrocyte indices of intoxication in animals of three age periods: 3-month-old (sexually immature, young), 8–10 month-old (mature, adult), 18–24-month-old. Toxic damage of acetaminophen was modeled by its intra-gastric administration at a dose of 1250 mg / kg (1/2 LD₅₀) in suspension in 2 % starch gel

one time a day for 2 days. Thiotriazolin was injected intraperitoneally in a dose of 100 mg/kg from the first administration of acetaminophen. Euthanasia of animals was performed after 24 h, 3 and 5 days from the last administration of acetaminophen under thiopental analgesia. Age-related characteristics of corrective impact of Thiotriazoline was proved by this research. The most effective influence of its use was in young and adult animals, for opposite little corrective influence on the studied parameters were shown in old animals.

Ключові слова: токсичне ураження ацетамінофеном, ендогенна інтоксикація, тіотриазолін, вікові періоди.

Ключевые слова: токсическое поражение ацетаминифеном, эндогенная интоксикация, тиотриазолин, возрастные периоды.

Key words: toxic lesion of acetaminophen, endogenous intoxication, Thiotriazoline, age periods.

ВСТУП Вченим України належить пріоритет розробки нового оригінального високоефективного лікарського засобу – “Тіотриазолін” (морфоліній-3-метил-1,2,3-триазолін-5-тіоацетат) [1]. Препарат швидко посів гідне місце серед засобів, які за класифікацією віднесено до таких, що стимулюють метаболічні процеси. Тіотриазолін активує антиоксидантну систему, підвищує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окиснення у циклі Кребса зі збереженням резервів АТФ, покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи. Особливо важливим є дослідження його ефективності при токсичних ураженнях ацетамінофеном, що посідають перше місце серед немедикаментозних уражень печінки. На сьогодні на фармацевтичному ринку спостерігають збільшення номенклатури препаратів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, що містять ацетамінофен. Ці препарати застосовують у вигляді різноманітних лікарських форм – від таблеток, супозиторіїв до фруктових дитячих сиропів, що робить його зручним для застосування у всіх вікових груп. Як відомо, не лише передозування ацетамінофену, але й застосування його в терапевтичних дозах протягом тривалого часу, а також при дії несприятливих чинників призводять до гострого ураження печінки [9, 17, 18].

Тому метою роботи стало дослідити вплив тіотриазоліну на показники ендогенної інтоксикації і стан плазматичних мембран у щурів за умов отруєння ацетамінофеном у віковому аспекті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 126 щурах-самцях трьох вікових періодів: статевонезрілі (молоді, 3-місячні); статевозрілі (дорослі, 6–8-місячні) і старі (18–24-місячні), яких утримували на стандартному раціоні виварію ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”. Тварин було поділено на 3 групи: перша група – інтактні, друга – тварини із гострим ураженням ацета-

мінофеном, який вводили внутрішньошлункового в дозі 1250 мг/кг маси ($0,5 LD_{50}$) у вигляді суспензії в 2 % розчині крохмального гелю 1 раз на добу протягом 2 діб [2], третя група – тварини, яким на тлі ураження проводили корекцію тіотриазоліном внутрішньочеревно в дозі 100 мг/кг маси тіла тварини. Евтаназію тварин проводили в умовах знеболювання тіопентал натрієм у дозі 50 мг/кг на 1, 3 і 5 доби від останнього введення ацетамінофену. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами виконували із дотриманням правил відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [7, 16]. Про ступінь ОМБ судили за вмістом альдегідо- та кетоніоходних білків нейтрального та основного характеру в плазмі крові [5].

Ступінь вираженості ендотоксемії оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові, де МСМ1 – це вміст молекул середньої маси, визначений при довжині хвилі 254 нм, а МСМ2 – при довжині хвилі 280 нм [4], а також вираженістю пошкодження еритроцитарної мембрани розраховували еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) [12]. Функціональний стан плазматичних мембран визначали за активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АсАТ) [10] в сироватці крові.

Отриманий в результаті експерименту цифровий матеріал обробляли за допомогою методів варіаційної статистики із використанням програми "Excel Microsoft" [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Одними із маркерів ендогенної інтоксикації є продукти пероксидації білків, розпад яких приводить до утворення молекул середньої маси. Застосування тіотриазоліну мало інгібує вплив на інтенсивність пероксидного окиснення білків. Ми зафіксували зниження інтенсивності процесів ОМБ у тварин різних вікових категорій (табл.1). Порівняно з ураженими тваринами, концентрація похідних нейтрального характеру в плазмі крові молодих тварин на 1 добу експерименту становила 90,9 %, 3 – 90,6 %, а до 5 знизилась до 80,4 %, що достовірно нижче, ніж у контрольних тварин. Похідні основного характеру зазнавали аналогічних змін і були достовірно нижчими на 1 та 5 доби дослідження, однак, порівняно з

інтактними тваринами, показники ОМБ як нейтрального, так і основного характеру були достовірно вищими навіть на 5 добу дослідження. У тварин віком 8–10 місяців ми також зафіксували достовірне зниження ОМБ₃₇₀ на 1 добу експерименту, а до 5 доби цей показник знижувався до рівня інтактних тварин. Поступово нормалізувалась також концентрація ОМБ₄₃₀ і до 5 доби лише на 8 % перевищувала рівень здорових тварин, що достовірно не вірогідно ($p > 0,05$). У 18–24-місячних тварин також спостерігали тенденцію до зниження концентрації окисномодифікованих білків, однак зміни були недостовірними, порівняно з ураженими тваринами, яким корекцію не проводили.

Як засвідчують дані літератури, активні форми ксенобіотиків, зумовлюють не лише пероксидацію ліпідів, але й окиснювальну модифікацію білків [6]. Ініціація останніх є найнебезпечнішою ланкою токсичного пошкодження клітин через інактивацію цитоплазматичних ферментів та мембранних іонних насосів, із наступним запуском різноманітних механізмів руйнування клітин. Крім того, деструкція білків є більш надійним маркером окисдаційних пошкоджень тканин, ніж ПОЛ, оскільки продукти окиснювальної модифікації білків більш стабільні, порівняно з пероксидним окисненням ліпідів [3].

Таким чином, застосування тіотриазоліну по-різному впливало на показники вільнорадикального окиснення білків у щурів, уражених ацетамінофеном. Найбільш виражений позитивний ефект зафіксовано у дорослих та молодих тварин, в яких до закінчення терміну експерименту більшість показників наближалась до рівня інтактних. Нормалізуючий вплив на показники ОМБ старих тварин був значно меншим.

Точним критерієм наявності та вираженості синдрому ендогенної інтоксикації в організмі є вміст молекул середньої маси. Основну частину середніх молекул складають пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену, інші речовини білкової природи, а також похідні ліпідів, фосфоліпідів тощо. У нормі МСМ є звичайними продуктами життєдіяльності організму і близько 95 % їх ефективно виводиться нирками. При нормальному стані організму невелика їх кількість контролює діяльність органів і систем. При надмірному накопиченні МСМ, володіючи високою біологічною активністю, є не тільки маркером інтоксикації різного генезу для визначення ступеня тяжкості патологічно-

Таблиця 1. Динаміка вмісту альдегідо- та кетоніоходних нейтрального /ОМБ_{370нм}/ і основного /ОМБ_{430нм}/ характеру в щурів з гострим ацетамінофеновим отруєнням за корекції тіотриазоліном ($M \pm m$)

Вік	Показник	Група тварин						
		інтактні (n=6)	уражені ацетамінофеном			корекція тіотриазоліном		
			24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)	24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)
3-місячні	ОМБ ₃₇₀	0,76±0,02	1,33±0,07*	1,28±0,08*	1,14±0,06*	1,21±0,06*	1,16±0,05**	0,92±0,05
	ОМБ ₄₃₀	0,48±0,01	0,97±0,02*	0,82±0,03*	0,84±0,02*	0,88±0,04**	0,76±0,05	0,68±0,04**
8–10-місячні	ОМБ ₃₇₀	0,81±0,04	0,98±0,04*	0,89±0,03	0,85±0,04	0,83±0,05**	0,85±0,04	0,80±0,03
	ОМБ ₄₃₀	0,50±0,02	0,66±0,02*	0,69±0,02*	0,65±0,03*	0,60±0,04	0,58±0,03**	0,54±0,04**
18–24-місячні	ОМБ ₃₇₀	0,92±0,04	1,18±0,04*	1,32±0,05*	1,22±0,06*	1,07±0,05	1,22±0,05	1,14±0,04
	ОМБ ₄₃₀	0,61±0,02	0,98±0,03*	0,96±0,04*	0,92±0,02*	0,92±0,05	0,88±0,06	0,85±0,044

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно інтактних тварин відповідної вікової групи;
2. ** – різниця достовірна відносно уражених тварин відповідної вікової групи ($p \leq 0,05$).

го процесу, але і самі здійснюють токсичний вплив на основні гомеостатичні системи [13].

Як показали наші дослідження, в інтактних тварин з віком у крові вміст МСМ збільшувався, а також не на однаковому рівні у цих тварин знаходилися показники МСМ1 і МСМ2, що відбивають відповідно вміст ланцюгових амінокислот (МСМ1) і ароматичних амінокислот в середньомолекулярних пептидах і продуктах їх розпаду. Максимальні значення обох складових МСМ відзначено в старих щурів. Це можна пояснити віковими особливостями метаболізму, які проявляються зниженням з віком активності гідролаз, що розщеплюють пошкоджені й модифіковані білки [8, 9].

Дія ацетамінофену приводила до зростання МСМ у всі дні експерименту й у всіх вікових групах тварин, при цьому спостерігали більш виражене підвищення МСМ2, ніж МСМ1. Так, на 1 добу експерименту вміст МСМ1 в крові статевонезрілих щурів підвищився на 36,4 %, статевозрілих тварин – на 37,5 %, старих щурів – на 51,4 %, а вміст МСМ2 – відповідно на 97,8; 84,6 і 81 % порівняно з інтактними тваринами. Максимальний вміст МСМ1 і МСМ2 при ураженні тварин ацетамінофеном спостерігали на 3 добу експерименту. При цьому вміст МСМ1 в крові статевонезрілих, дорослих і старих тварин збільшився відповідно на 52,3; 44,9 і 37,3 %, а вміст МСМ2 – відповідно на 126,1; 113,5 і 103,4 порівняно з аналогічними показниками інтактних тварин. На 5-добу досвіду вміст МСМ у крові зменшився, порівняно з попередньою добою, але все ж був значно вищим від контролю. Більш значне підвищення вмісту молекул середньої маси пулу МСМ2 вказує на виражене збільшення ароматичних амінокислот у складі середніх молекул. Зростання кількості МСМ в організмі тварин після отруєння ацетамінофеном вказує на посилення катаболічних процесів. Підвищення змісту МСМ1, до складу яких можуть входити олігопептиди, фрагменти нуклеїнових кислот, вищих жирних кислот, тригліцеролів, холестеролу, свідчить про порушення структури мембран гепатоцитів, а МСМ2, компонентами яких можуть бути пуринові основи, сечова кислота й ароматичні амінокислоти – про пригнічення детоксикуючої функції печінки [13]. Тіотриазолін спричинився до зниження молекул середньої маси, однак наглядні вікові особливості його впливу. Зокрема, у тварин 3-місячного віку максимальне зниження МСМ1 спостерігали на 3 добу і становило 35,2 %, тоді як у дорослих тварин показник знизився на 15,7 %, а старих майже не змінювався порівняно з ураженими тваринами. У статевозрілих і старих тварин максимальне зниження МСМ1 спостерігали на 5 добу, однак рівня здорових тварин показник не досягнув. Аналогічні зміни ми спостерігали і стосовно МСМ2. У статевонезрілих тварин максимальне зниження показника становило 62,3 % на 5 добу дослідження, а у дорослих і старих тварин цей показник знижувався відповідно на 26,7 та 28,5 %.

Доступною для досліджень клітинних (плазматичних мембран) є еритроцитарна мембрана. Тест проникності еритроцитарних мембран, на думку багатьох авторів [11, 12], є одним з критеріїв впливу токсичних агентів на плазматичну мембрану, оскільки всередині еритроцита відсутні органели. Порушення цілості еритроцитарної мембрани, а також зміни вла-

стивостей поверхні ліпідного бішару та конформації білків під впливом токсичних речовин змінює функціональну здатність еритроцитів зв'язувати різні сполуки, яка лежить в основі визначення еритроцитарного індексу інтоксикації [11].

Результати досліджень, представлені в таблиці, показують, що дія ацетамінофену по-різному впливала на зазначений показник у тварин різних вікових періодів. На 1 добу експерименту ЕІІ у статевонезрілих щурів зріс у 2,3 раза, дорослих – в 2 рази, а у старих – в 1,7 раза порівняно з групою інтактних тварин відповідного вікового періоду.

Подальше зростання ЕІІ спостерігали на 3 добу експерименту. При цьому показник у сироватці крові в статевонезрілих щурів перевищував норму у 2,4 раза, у дорослих – в 2,1 раза, в старих – у 1,8 раза. На 5 добу досліду спостерігали деяке зниження ЕІІ у статевонезрілих і дорослих щурів. Тільки у старих тварин ЕІІ на 5 добу експерименту залишався ще на високому рівні. Корекція тіотриазолом позитивно впливала на стійкість еритроцитарних мембран, що ще раз свідчить про його мембранопротекторну дію. У молодих тварин на 3 добу дослідження показник знизився на 51 % від рівня уражених тварин, тоді як у дорослих – на 38,5 %, старих – 11,8 %. До 5 доби ЕІІ у 3-місячних тварин продовжував знижуватись і становив 58,8 % від уражених, у дорослих – 66,7 %, старих – 82,7 %.

Таким чином, найкращий ефект від застосування тіотриазоліну ми отримали у 3-місячних тварин, дещо менший – у дорослих, а у старих тварин ефективність препарату була найменшою.

Відомо, що вміст таких цитозольних ферментів як АлАТ і АсАТ в сироватці крові й позаклітинному просторі тканин відносно низький. Однак у здорових щурів активність АлАТ і АсАТ в кілька разів вища, ніж у людини, що зумовлено більш інтенсивним перебігом метаболізму [14]. Також відомо, що незалежно від чинника, який ініціює реакцію окиснення або пероксидації ліпідів, відбувається зростання проникності мембран, що призводить до ряду змін всередині клітини і завершується пошкодженням клітинних органел і виходом ферментів. Цей процес відіграє важливу роль у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. На пошкодження структури мембран клітин в умовах дії ацетамінофену, залежно від віку тварин, вказує зміна активності органоспецифічних ферментів АлАТ і АсАТ у сироватці крові тварин. Оскільки досліджувані ферменти локалізуються відповідно в цитозолі та лізосомах гепатоцитів, то за змінами їх активності можна оцінити ступінь пошкодження плазматичних і цитоплазматичних мембран гепатоцитів і стан печінки в цілому.

Як видно з даних, наведених у таблиці 2, низька активність АлАТ була в сироватці крові статевонезрілих контрольних щурів, порівняно з статевозрілими і старими тваринами, що, очевидно, пов'язане з віковими особливостями метаболізму амінокислот і певними адаптаційними реакціями організму на пізніх етапах онтогенезу. Для тварин усіх вікових груп з ацетамінофеновим ураженням активність досліджуваних ферментів у сироватці крові протягом усього терміну досліджень зазнала однотипних, спрямованих у бік зростання, змін з максимумом на 3 добу.

На 1 добу дослідження дія ацетамінофену призвела до зростання активності АлАТ на 110,2 % в статевонезрілих щурів, у статевозрілих – на 124,6 %, в старих – на 62,7 % порівняно з аналогічними показниками у групі інтактних тварин. Подібним змінам піддавався ще один цитозольний фермент печінки – АсАТ. Як видно з таблиці, в інтактних старих щурів активність АсАТ була найвищою. Після введення ацетамінофену активність АсАТ на 1 добу в статевонезрілих щурів збільшувалася на 108,8 %, в статевозрілих – на 104,7 %, а у старих тварин зміна даного показника було незначною. Найвищу активність зазначених ферментів спостерігали на 3 добу експерименту в тварин усіх вікових груп. У статевонезрілих щурів активність АлАТ і АсАТ зростала відповідно на 124,9 і 129,6 %, у статевозрілих – на 132,9 і 100,7 %, а в старих – на 68,6 і 19,8 % порівняно з групою інтактних тварин.

На 5 добу дослідження активність ферментів зменшувалася, проте рівня контролю не досягала. Підвищення активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові піддослідних тварин вказує на розвиток цитолітичного процесу в печінці, оскільки ці ферменти, розташовані в

клітинах печінкової паренхіми, і при їх некротичному пошкодженні вони потрапляють в кров. Отримані результати вказують також на вікові відмінності впливу ацетамінофену на активність ферментів цитолізу в крові щурів, які проявляються зростанням активності як АлАТ, так і АсАТ з віком.

Коригуюча дія тіотриазоліну також була різною у тварин досліджуваних вікових періодів. Найефективнішим було його застосування у дорослих і молодих тварин. Так, активність АлАТ у щурів 8–10-місячного віку на 5 добу дослідження була на 46,9 % нижчою від показника уражених тварин. Суттєве зниження ми відмітили й у 3-місячних тварин – на 36,8 %, тоді як у старих – лише на 9,1 %. Ще більші у числовому вимірі зміни стосувались активності АсАТ. У молодих тварин на 3 добу дослідження рівень був нижчим від показника уражених тварин на 60,9 %. В інші терміни ензимна активність також достовірно знижувалась – на 1 добу на 49,5 %, 5 – на 36,5 %. Достовірно зниження ми зафіксували й у тварин 8–10-місячного віку – на 51,3; 40,4 і 38,4 % у відповідні терміни дослідження. Однак у старих тварин активність АсАТ майже не змінювалась порівняно з ураженими щурами (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка показників ендogenous інтоксикації у щурів різного віку з токсичним ураженням ацетамінофеном і при корекції тіотриазоліном (M±m)

Вік	Показник	Група тварин						
		інтактні (n=6)	уражені ацетамінофеном			корекція тіотриазоліном		
			24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)	24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)
3-місячні	MCM ₁ (ум.од.)	0,308±0,011	0,420±0,014*	0,469±0,015*	0,431±0,008*	0,376±0,009**	0,347±0,011**	0,354±0,011**
	MCM ₂ (ум.од.)	0,046±0,003	0,091±0,005*	0,104±0,015*	0,099±0,014*	0,083±0,006	0,072±0,006*	0,061±0,005**
	EI (%)	30,23±1,14	69,74±1,46*	74,58±4,22*	64,31±3,27*	57,44±1,22**	49,21±2,15**	47,56±1,34**
	АлАТ (од./л)	38,1±2,9	80,1±2,3*	85,7±1,9*	77,8±5,4*	65,3±1,5**	62,5±1,2**	57,4±1,8**
	АсАТ (од./л)	73,7±4,6	153,9±9,1*	169,2±4,7*	127,0±4,6*	112,6±4,3	105,4±3,6**	93,2±3,1**
8–10-місячні	MCM ₁ (ум.од.)	0,336±0,016	0,462±0,011*	0,487±0,012*	0,475±0,018*	0,418±0,012**	0,421±0,014**	0,384±0,011**
	MCM ₂ (ум.од.)	0,052±0,005	0,096±0,009*	0,111±0,016*	0,095±0,007*	0,082±0,010**	0,097±0,012	0,075±0,008**
	EI (%)	33,83±1,62	68,54±1,52*	72,61±1,88*	70,12±1,06*	55,28±1,46**	52,54±1,37**	47,78±1,15**
	АлАТ (од./л)	43,4±1,4	97,5±1,8*	101,1±1,8*	94,3±2,9*	85,3±1,4**	78,8±1,6**	64,3±1,8**
	АсАТ (од./л)	85,1±2,5	174,2±2,4*	170,8±5,4*	137,1±2,9*	115,4±2,6**	121,2±3,8**	98,6±3,1**
18–24-місячні	MCM ₁ (ум.од.)	0,354±0,023	0,536±0,011*	0,486±0,015*	0,482±0,024*	0,522±0,016	0,458±0,012	0,431±0,011**
	MCM ₂ (ум.од.)	0,058±0,004	0,105±0,009*	0,118±0,013	0,108±0,014*	0,098±0,006	0,096±0,009	0,084±0,007**
	EI (%)	41,36±1,24	71,62±2,66*	76,55±3,78*	75,45±4,06*	65,53±1,84	68,14±1,52	62,94±2,11**
	АлАТ (од./л)	47,4±1,2	77,2±4,2*	79,9±1,7*	72,1±4,6*	69,3±2,1	71,2±1,4	66,7±2,4
	АсАТ (од./л)	124,7±0,9	140,0±9,4	149,4±9,5*	135,1±7,3	138,5±7,6	141,9±6,2	130,4±5,7

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно інтактних тварин відповідної вікової групи;

2. ** – різниця достовірна відносно з уражених тварин відповідної вікової групи (p≤0,05).

ВИСНОВКИ 1. Токсичне ураження ацетамінофеном супроводжується збільшенням ендogenous інтоксикації, яка більше виражена у тварин 18–24-місячного віку порівняно зі статевонезрілими і дорослими тваринами. Зростання ендogenous інтоксикації призводить до підвищення проникності плазматичних мембран пропорційно до її вираженості.

2. Корекція тіотриазоліном супроводжується зниженням оксидативної білків, зменшенням концентрації молекул середньої маси, еритроцитарного індексу інтоксикації, активності амінотрансфераз. Ці зміни найбільш виражені у молодих і дорослих тварин. У старих тварин застосування тіотриазоліну мало менший коригуючий вплив на досліджувані показники.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тиотриазолін – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / В. А. Визир, А. Д. Визир, В. В. Дунаев [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. стат. – Вип. 8. – 2002. – С. 3–11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена. – 2001. – С. 115–128.
3. Кліщ І. М. Вплив карнітину хлориду на вміст окисномодифікованих білків та стан антиоксидантної системи у щурів різного віку з токсичним ураженням тетрахлорметаном / І. М. Кліщ // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2002. – Вип. 17. – С. 23–27.
4. Габриэлян Н. И. Определение содержания среднемале-

- кулярних пептидов в крові / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лабораторное дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.
5. Мещишен І. Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми крові / І. Ф. Мещишен // Буковинський мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.
6. Мещишен І. Ф. Механізм окиснювальної модифікації білків / І. Ф. Мещишен, В. П. Польовий // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 196–205.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
8. Значение среднемолекулярных пептидов крови при острых формах ишемической болезни сердца / Т. В. Копытова, Н. А. Добротина, Н. Н. Боровков [та ін.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 18–20.
9. Трахтенберг І. М. Нариси вікової токсикології / за ред. І. М. Трахтенберга. – К. : Авіцена, 2005. – 256 с.
10. Горячковский А. М. Справочное пособие по клинической биохимии / А. М. Горячковский. – Одеса : Ока, 1994. – 415 с.
11. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех [та ін.]: – Київ, 1998. – 31 с.
12. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
13. Особенности характера изменений уровня молекул средней массы плазмы крови при хронических панкреатитах у детей / М. С. Суровкина, С. И. Полякова, Н. И. Урсова, Е. Н. Ананьева // Клин. лабор. диагностика. – 2001. – № 11. – С. 7–8.
14. Способ определения “средних молекул” / В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 56 p.
17. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system / C. L. Sheen, J. F. Dillon, D. N. Bateman [et al.] // Q. J. Med. – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 609–619.
18. Thomsen M. S. Oxidative metabolism of acetaminophen (paracetamol) to a reactive species: Involved cytochrome P-450 enzymes and target toxicity related to covalent binding / M. S. Thomsen // Ugeskr. Laeger. – 1996. – Vol. 158, № 28. – P. 4095–4096.

Отримано 28.01.13