

4. Han J. Betanin reduces the accumulation and cross-links of collagen in high-fructose-fed rat heart through inhibiting non-enzymatic glycation / J. Han, C. Tan, Y. Wang, et al. // Chem. Biol. Interact. – 2015. – № 5. – P. 37-44.

5. Беленичев И.Ф. Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах NO-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора «лизиний» / И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко и др. // Экспериментальная и клиническая физиология и биохимия. – 2012. – № 2. – С. 7-11.

6. Barnes P.W. Rapid modulation of ultraviolet shielding in plants is influenced by solar ultraviolet radiation and linked to alteration in flavonoids / P.W. Barnes, M.A. Tobler, K. Keefover-Ring, S.D. Flint, A.E. Barkley, R.J. Ryel, R.L. Lindroth // Plant Cell Environ. – 2015. – № 10. – P. 12609-12615.

НАРУШЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛОМ ФУНКЦИИ И ПРОЦЕССОВ МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ У КРЫС

Пашко А.Ю., Шитц П.А., Федкевич М.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Применение парацетамола ассоциируется с высоким риском развития гепатотоксичности у пациентов. Это обусловлено его метаболической активацией цитохромом P450 2E1 с образованием электрофильного метаболита N-ацетил-p-бензохинона. Последний образует нетоксичные конъюгаты с восстановленным глутатионом в реакции, катализируемой глутатион-S-трансферазой. При истощении пула восстановленного глутатиона в гепатоцитах неконъюгированный метаболит парацетамола ковалентно связывается с сульфгидрильными группами белков. Следствием этих событий является гибель гепатоцитов с развитием центрлобулярного некроза печени [4].

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 50 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Моделировали преимущественно функциональные нарушения печени с минимальными структурными повреждениями органа. С этой целью крысам вводили в желудок парацетамол (1,5 г/кг) через 1 день в течение 10 дней (5 доз), отдельно и в комбинации с субстанциями тауцина-5, тауцина-10, тауцина-20. Их вводили в желудок (250 мг/кг/день, ежедневно – 10 доз). Контрольным крысам – слизь крахмала в желудок.

О характере и степени парацетамоловой гепатопатии судили по данным морфологических исследований гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Первую часть образцов печени фиксировали в жидкости Карнуа, заключали в парафин и окрашивали на выявление РНП (рибонуклеопротеины) [1]. Вторую часть кусочков печени замораживали в жидком азоте и изготавливали криостатные срезы на выявление активности СДГ (сукцинатдегидрогеназа), ЛДГ (лактатдегидроге-

наза), НАДН-ДГ (дегидрогеназа никотинамида-аденина-динуклеотида восстановленного), КФ (кислая фосфатаза) [2].

Количественную оценку полученных результатов проводили методом непараметрической статистики Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони, с использованием пакета программ «Statistica» 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США) [3].

Результаты и их обсуждение. Парацетамол оказывает гепатотоксическое действие на печень, о чем свидетельствует нарушение архитектоники органа. Выявляются единичные участки вакуольной дистрофии. Балочное строение органа не нарушено. Междольковые артерии и вены полнокровны. Синусоидные капилляры расширены: в большей степени в центре долек и в меньшей – на периферии. Иногда наблюдается лейкоцитарная инфильтрация. При окраске срезов печени по Маллори коллагеновые волокна не выявляются. Содержание липидов в органе снижено: незначительно – в центральных частях долек, в большей степени – по периферии.

Нарушение процессов метаболизма в печени. Содержание РНП гетерогенно и в целом не отличается от аналогичного показателя у контрольных крыс. Активность СДГ в печени снижена на 27%. Продукты реакции – мелкие и средние гранулы синего цвета. В участках дистрофии фермент не регистрируется. Активность ЛДГ в гепатоцитах снижена на 40%. Продукты реакции (гранулы синего цвета) распределены в цитоплазме неравномерно. Активность КФ повышена на 55%. Интенсивность ее окрашивания в печеночных дольках неоднородная: в одних дольках увеличена по всей площади, в других – по периферии (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние парацетамола на содержание РНП и активность ферментов в печени крыс при ее поражении парацетамолом

Показатели (ЕД ОП)	Условия опыта	
	Контроль, n=10	Парацетамол, n=10
РНП	0,27 (0,26; 0,27)	0,28 (0,27; 0,28) <u>23,00(0,04)</u> -
СДГ	0,26 (0,23;0,27)	0,19 (0,16; 0,22) <u>8,50 (0,0017)</u> -
ЛДГ	0,52(0,44; 0,58)	0,31 (0,28; 0,34) <u>2,00(0,0002)</u> -
КФ	0,62 (0,60; 0,62)	0,96 (0,84; 0,99) <u>0,00 (0,0001)</u> -

Примечания – 1. Первая строка цифр: перед скобками – значения Me; в скобках – 25% и 75% квартили. 2. Вторая и третья строки цифр: перед скобками – U – значения критерия Манна-Уитни, в скобках – p. Его статистически значимые величины (с учетом поправки Бонферрони) приведены полужирным шрифтом по отношению к контрольным крысам

Изменение маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме. Активность АлАТ и АсАТ, ГГТП и ЩФ превышает контрольные значения, соответственно, на 97 и 182, 42 и 67%. Содержание общего билирубина возрастает на 17%, преимущественно за счет его конъюгированной фракции (на 79%) (табл. 2).

Таблица 2. – Влияние парацетамола на величины маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме крыс при поражении печени парацетамолом

Показатели	Контроль, n=10	Парацетамол, n=10
АлАТ (Ед/л)	30,50 (29,00; 32,00)	60,00 (52,00; 71,00) <u>0,00 (0,0001)</u> –
АсАТ (Ед/л)	33,00 (30,00; 35,00)	93,00 (87,00; 103,00) <u>0,00 (0,0002)</u> –
ГГТП (Ед/л)	4,66 (4,36; 5,04)	6,63 (6,14; 7,01) <u>0,00 (0,0002)</u> –
ЩФ (Ед/л)	212,50 (195,00; 221,00)	354,00 (290,00; 451,00) <u>0,00 (0,0001)</u> –
Общий билирубин (мкмоль/л)	5,05 (4,90; 5,10)	5,93 (5,55; 6,32) <u>4,00 (0,0005)</u> –
Неконъюгированный билирубин (мкмоль/л)	4,19 (3,90; 4,29)	4,39 (3,98; 4,59) <u>28,00 (0,096)</u> –
Конъюгированный билирубин(мкмоль/л)	0,86 (0,62; 0,98)	1,54 (1,34; 1,76) <u>0,00 (0,0002)</u> –

Примечания – 1. Первая строка цифр: перед скобками – значения Ме; в скобках – 25% и 75% квартили. 2. Вторая и третья строки цифр: перед скобками – U – значения критерия Манна-Уитни, в скобках – p. Его статистически значимые величины (с учетом поправки Бонферрони) приведены полужирным шрифтом по отношению к контрольным крысам.

Литература:

1. Меркулов, Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – 2-е изд., испр. и доп. – Ленинград: Медицина, 1969. – 423 с.
2. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – Москва: Иностран. лит., 1962. – 962 с.
3. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology / M.A. Clark [et al.]; ser. ed. R.A. Harvey. – 5th ed. – Philadelphia, 2012. – 612 p.