

ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА ІНШИХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПАРАЦЕТАМОЛОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

І. Р. Грідіна, С. С. Чернадчук

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, м. Одеса, Україна

Вступ. Парацетамол (N-ацетил-п-амінофенол, АРАР) є одним із найпоширеніших анальгетиків та антипіретиків у світі, що зумовлено його доступністю, низькою вартістю та можливістю безрецептурного застосування.

Всесвітня організація охорони здоров'я відносить парацетамол до переліку основних лікарських засобів, рекомендованих для лікування болю легкої та помірної інтенсивності. Знеболювальна дія препарату пов'язана переважно з пригніченням циклооксигеназного шляху в центральній нервовій системі, а також із модуляцією серотонінергічних механізмів регуляції болю [1,2].

Незважаючи на широке застосування парацетамолу в клінічній практиці, останніми роками зростає кількість повідомлень, що ставлять під сумнів як його ефективність при окремих больових синдромах, так і безпечність при тривалому або неконтрольованому застосуванні. Особливу увагу привертає лікарсько-індукована гепатотоксичність, яка залишається однією з провідних причин гострої печінкової недостатності у світі [3].

За умов терапевтичних доз препарат метаболізується шляхом глюкуронізації та сульфатування з утворенням нетоксичних сполук. Водночас при перевищенні рекомендованих доз активується мікосомальний шлях метаболізму з утворенням реактивного метаболіту N-ацетил-п-бензохіноніміну (NAPQI), що призводить до виснаження запасів глутатіону, порушення редокс-гомеостазу та розвитку оксидативного стресу. Ці процеси супроводжуються ушкодженням клітин печінки, активацією запальних реакцій та підвищенням рівнів біохімічних маркерів цитолізу [4].

Хоча печінка є основним органом-мішенню парацетамолової токсичності, експериментальні та клінічні дані свідчать про залучення до патологічного процесу також нирок і серця, що вказує на системний характер токсичної дії препарату. У зв'язку з цим актуальним є комплексне дослідження біохімічних змін у різних органах за умов парацетамолової інтоксикації [5], шляхом комплексного аналізу продуктів окисної модифікації білків, інтенсивності перекисного окиснення ліпідів в тканинах досліджуваних тварин.

Матеріали і методи. У роботі використовували сублетальну модель гострої інтоксикації АРАР. Експеримент було проведено на 40 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar віком 8-10 тижнів, масою 180-220 г. Тварин розділили на дві групи – дослідну (20 щурів), яким вводили інтрагастрально АРАР у дозі 1,1 г/кг (інтоксикація парцетамолом), та контрольну (20 щурів), яким вводили фізіологічний розчин з розрахунку 1 мл на 100 г маси [6]. Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001). В тканинах експериментальних тварин визначали вміст малонового діальдегіда (МДА) [7], рівень продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) [8], вміст тригліцеридів

(ТГ), холестеролу (ХС) та заліза спектрофотометрично за стандартними методиками відповідно до рекомендацій IFCC [9].

Результати дослідження. Аналіз показників окисної модифікації білків засвідчив тканинно-специфічні особливості перебігу оксидативного стресу за умов парацетамолової інтоксикації. Зокрема, у тканинах серця та нирок спостерігалось достовірне підвищення рівня альдегід-фенілгідрозонів (370 нм) - на 49 % та 80 % відповідно, що вказує на активацію ранніх етапів карбонілювання білків.

На відміну від цього, у печінці відзначено зниження вмісту альдегідних похідних. Це зниження, ймовірно, пов'язано з перетворенням первинних продуктів окисного пошкодження у їх вторинні форми через високоактивний метаболізм клітин печінки. Це припущення підтверджується підвищенням рівня кетон-фенілгідрозонів (430 нм) у всіх досліджених тканинах, що свідчить про посилення процесу карбонілювання білків і відображає послідовність стадій оксидативного ушкодження.

Одночасно з модифікацією білкових компонентів відзначалось посилення перекисного окиснення ліпідів. Зокрема, у всіх досліджених органах виявлено статистично значуще підвищення рівня малонового діальдегіду, що підтверджує генералізований характер оксидативного стресу та залучення ліпідних структур клітинних мембран до патологічного процесу.

Подальші дослідження показників ліпідного обміну та гомеостазу заліза виявили виражені органоспецифічні зміни. У серці спостерігалось підвищення вмісту заліза на 37,4 %, що потенційно сприяє активації вільнорадикальних реакцій за механізмом Фентона. Одночасно відзначено зниження рівня холестеролу на 62,2 % та зростання тригліцеридів на 31,6 %, що свідчить про порушення ліпідного гомеостазу та може впливати на структурну та функціональну цілісність мембран.

У нирках зниження концентрації заліза (на 30,4 %) та концентрації холестерину (на 34,0 %) може свідчити про пригнічення метаболічної активності та порушення цілісності клітинних мембран. Найбільш виражені зміни були виявлені в печінці, де спостерігалось значне зниження рівня заліза (на 48 %) та загального холестеролу (на 53,7 %). Ці зміни можуть відображати порушення гемзалежних процесів, мітохондріальну дисфункцію та зниження синтетичної активності гепатоцитів.

Отримані результати свідчать, що інтоксикація парацетамолом (АРАР) індукує системний оксидативний стрес, який супроводжується послідовною оксидативною модифікацією білків та активацією процесів перекисного

окислення ліпідів. Крім того, встановлено, що АРАР-індукована інтоксикація суттєво впливає на ліпідний обмін і гомеостаз заліза залежно від типу тканини.

Література:

1. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 23rd list. Geneva: World Health Organization, 2023. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/371090> (дата звернення: 01.02.2026).
2. Cardia GFE, Silva-Comar FMS, Bonetti CI, et al. Hepatoprotective effect of β -myrcene pretreatment against acetaminophen-induced liver injury. *Avicenna J Phytomed.* 2022 Jul-Aug;12(4): 388-400. doi: 10.22038/AJP.2022.19493
3. Subramanya SB, Venkataraman B, Meeran M FN, et al. Therapeutic Potential of Plants and Plant Derived Phytochemicals against Acetaminophen-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 28;19(12): 3776. doi: 10.3390/ijms19123776.
4. Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity - Isn't it time for APAP to go away? *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1324-1331. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.005.
5. Latif AAE, Assar DH, Elkaw EM, et al. Protective role of *Chlorella vulgaris* with Thiamine against Paracetamol induced toxic effects on haematological, biochemical, oxidative stress parameters and histopathological changes in Wistar rats. *Sci Rep.* 2021 Feb 16;11(1):3911. doi: 10.1038/s41598-021-83316-8
6. Gonçalves AC, Coelho AM, da Cruz Castro ML, et al. Modulation of Paracetamol-Induced Hepatotoxicity by Acute and Chronic Ethanol Consumption in Mice: A Study Pilot. *Toxics.* 2024; 12(12):857. <https://doi.org/10.3390/toxics12120857>
7. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry.* 1979. Vol. 95, № 2. P. 351–358. DOI: 10.1016/0003-2697(79)90738-3.
8. Meshchyshen IF. Metod vyznachennia okysniuvalnoi modyfikatsii bilkiv plazmy (syrovatky) krovi [Method of determining the oxidative modification of plasma proteins (serum) blood]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 1998;2(1):156-8. [in Ukrainian]
9. Bondarchuk TI, Kobylinska LI, Nasadiuk KhM, et al. *Biokhimichni pokaznyky v normi i pry patolohii* [Biochemical parameters in normal conditions and pathology]. 2nd ed. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2025. 415 p. [in Ukrainian]