

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ВМІСТУ  $\Omega$ -3 І  $\Omega$ -6 ПНЖК  
У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ ПАРАЦЕТАМОЛОМ****Тернопільський державний медичний університет****імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль)****koval\_maria@ukr.net**

Дана робота виконана в межах НДР «Фармако-економічне обґрунтування створення, отримання, розробки субстанцій лікарських речовин і лікарських засобів на основі продуктів хімічного синтезу й біологічно активних речовин рослинного походження, їх стандартизація та фармакологічне вивчення» № держ. реєстрації 0111U003756 (2011 – 2014)

**Вступ.** Закономірності розвитку ліпідного дисбалансу у організмі тварин і людини значною мірою залежать від чинника і швидкості формування та перебігу патологічного процесу [1]. Встановлено, що отруєння лабораторних тварин парацетамолом супроводжується швидкими і суттєвими розладами кількісних характеристик ліпідного складу мембран гепатоцитів, що може бути пов'язано із посиленням інтенсивності процесів ПОЛ, а це, в свою чергу, призводить до розвитку мембранопатії [3] через модифікацію мембранних ліпідів, особливо поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) [2]. Токсична дія парацетамолу зумовлена інтенсифікацією окиснення ПНЖК дією похідної речовини метаболізму парацетамолу – N-ацетил-p-бензохіноніміну [11]. Внаслідок цього послаблюються рідинні властивості і потенціал мембран, збільшується їх проникність для різних іонів. Гепатотоксичність парацетамолу також залежить і від віку тварин: новонароджені та молоді можуть виявляти як відносну стійкість до некрозогенного впливу препарату внаслідок низької активності цитохрому P-450, так і підвищену чутливість через недостатні ресурси глутатіону [18]. Відомо, що жирні кислоти є субстратами, які індують цитохром P 450 [19]. При цьому субстрати ліпідної пероксидації призводять до збільшення продукції запальних цитокінів купферівськими клітинами (активні форми  $O_2$ , ейкозаноїди, NO, CO, ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та ін.), що супроводжується розвитком запалення, порушенням функціональної активності печінки і апоптозом гепатоцитів.

Терапевтичне обґрунтування застосування омега-3 ПНЖК пов'язане з механізмом їхнього впливу на стан системи ейкозаноїдів [15]. Слід зазначити, що омега-3 ПНЖК є попередниками переважно ейкозаноїдів та інших біологічно активних речовин, які володіють з протизапальною дією [20]. Метаболізм ПНЖК родин  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 тісно пов'язаний між собою: ці ПНЖК проявляють конкурентну дію в організмі тварин [16].

Зміни жирнокислотного спектру ліпідів печінки у дорослих тварин при моделюванні прискороного

старіння мають, ймовірно, адаптивно-компенсаторний характер, тоді як виявлені зміни жирнокислотного складу ліпідів у старих щурів мають деструктивний, руйнівний характер. Показано, що у тканинах старих щурів знижується відсотковий вміст ПНЖК і зростає вміст НЖК та ХЛ [13].

Дослідження жирнокислотного складу ліпідів крові й тканин у процесі розвитку є актуальним завданням, враховуючи значимість ліпідних порушень у патогенезі багатьох захворювань, у тому числі захворювань печінки – основного органу метаболізму ліпідів [13,16,19]. З іншого боку, на даний час велику роль як цитопротектори відіграють ПНЖК родини  $\omega$ -3 у складі лікарських препаратів та біологічно активних добавок (БАД). Під час попередніх досліджень розроблено і запатентовано ефективний спосіб [9] застосування ПНЖК у складі БАД «Альфа+омега» [8] для корекції показників ліпідного обміну, ПОЛ та активності ферментів антиоксидантного захисту при парацетамоловому гепатиті (ПГ) в експерименті [10], проте не були враховані вікові особливості такого впливу.

**Мета дослідження.** Виходячи із сказаного вище, метою даного дослідження було вивчення особливостей змін вмісту ПНЖК родин  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 загальних ліпідів плазми крові 1-, 6- та 12-місячних білих щурів-самців при парацетамоловому ураженні печінки та корекції цих змін БАД «Альфа+омега».

**Об'єкт і методи дослідження**

Дослідження проведені відповідно до принципів біоетики, законодавчих норм та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» (Стразбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Експериментальні дослідження проведено на 1-, 6- та 12-місячних безпородних щурах-самцях, яких утримували на стандартному, збалансованому за основними елементами живлення, раціоні віварію. Методом рандомізації щурів розділили на 3 групи кожного вікового періоду по 6 тварин у кожній групі: 1-ша група – інтактні тварини; 2-га – контрольні тварини, яким моделювали гострий ПГ; 3-тя – тварини з ПГ, яким вводили перорально БАД «Альфа+омега» 14 днів після моделювання ПГ. ПГ моделювали шляхом внутрішньошлункового введення парацетамолу щурам за допомогою зонда в дозі 1250 мг/кг (0,5 LD<sub>50</sub>) у вигляді суспензії в 2%

розчині крохмального гелю 1 раз на добу протягом 2 діб [4]. БАД «Альфа+омега» вводили внутрішньошлунково за допомогою зонда з розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла. В останній день досліду щурів декапітували під тіопенталовим наркозом і брали для досліджень зразки крові. Плазму крові отримували шляхом центрифугування цільної крові. Ліпіди з плазми крові екстрагували сумішшю хлороформ-метанолу у співвідношенні 2:1 за методом Фолча [17]. Метилування жирних кислот проводили метилатом натрію за кімнатної температури з наступним підкисленням сірчаною кислотою і продовженням метилування за температури 70°C [14]. Жирнокислотний склад визначали методом газорідної хроматографії на газовому хроматографі Hewlett Packard HP-6890 з полум'яно-іонізаційним детектором, обладнаному капілярною колонкою SP-2380 довжиною 100м (Supelco). Програмували температуру термостата колонок від 40 до 260°C. Температура дозатора – 280°C. Температура детектора – 290°C. Газ-носії – гелій. Для ідентифікації хроматографічних піків та обрахунку хроматограм застосовували стандарти метилових ефірів жирних кислот (Supelco). Усі досліді на щурах проводили згідно з Правилами використання лабораторних експериментальних тварин [7]. Одержані експериментальні дані опрацьовували статистично із використанням коефіцієнта Стьюдента за стандартною методикою [6].

**Результати досліджень та їх обговорення.** В результаті проведених експериментальних досліджень встановлено якісний і кількісний жирнокислотний склад ліпідів плазми крові білих щурів різного віку. У досліджуваних зразках плазми крові було виділено та ідентифіковано понад 40 жирних кислот, але до уваги були взяті ті, відносний вміст який перевищував 0,5%. В даній роботі представлені результати щодо змін вмісту лише основних ПНЖК родин

Таблиця.

**Сумарний вміст і співвідношення ω-6/ω-3 ПНЖК у плазмі крові білих щурів різного віку при інтоксикації парацетамолом та корекції (% , M±m, n=6)**

1-місячні			
ПНЖК ω-6	36,1±1,0	33,4±1,0*	35,4±1,0
ПНЖК ω-3	13,4±0,5	6,1±0,4*	10,9±0,5**
ω-6/ω-3	2,7	5,5*	3,2*
6-місячні			
НЖК	37,6±0,9	44,4±1,2*	38,2±1,0#
ПНЖК ω-6	35,4±1,0	33,7±0,9	35,1±0,9
ПНЖК ω-3	9,7±0,4	3,4±0,3*	8,2±0,4#
ω-6/ω-3	3,6	9,9*	4,3*
12-місячні			
ПНЖК ω-6	36,3±1,2	30,7±1,1	35,1±1,2
ПНЖК ω-3	7,4±0,6	3,2±0,5*	6,8±0,5#
ω-6/ω-3	4,9	9,6*	5,1#

ω-3 і ω-6, які є есенціальними, мають ряд спільних метаболічних шляхів, проте є і конкурентами за однакові ферменти [16]. З наведених на **рисунках 1-3** даних видно зміни відносного вмісту основних ПНЖК родин ω-3 і ω-6 у плазмі крові білих щурів в нормі, при інтоксикації парацетамолом та при корекції БАДом «Альфа+омега». У **таблиці** подано загальний вміст ПНЖК родин ω-6 і ω-3 та їх співвідношення. Встановлено, що вміст окремих жирних кислот, так і їх суми у плазмі крові білих щурів залежав від умов експерименту та віку тварин.

Так, вміст суми ПНЖК родини ω-3 у плазмі крові 6- та 12-місячних інтактних білих щурів був відповідно у 1,41 та 1,85 раза меншим, ніж у 1-місячних інтактних тварин. У загальному вмісті суми ПНЖК родини ω-6 у складі ліпідів плазми крові інтактних тварин різних вікових періодів достовірних відмінностей не виявлено. При цьому, як показано у **таблиці**, співвідношення ПНЖК родин ω-6 і ω-3 у складі ліпідів плазми крові інтактних 6-місячних білих щурів було в 1,33 раза, а у 12-місячних – в 1,81 раза більшим, ніж в 1-місячних тварин.

З наведених на **рис. 1** даних видно, що такі фізіологічні різниці зумовлені перш за все більшим відносним вмістом у плазмі крові інтактних 1-місячних білих щурів ПНЖК родини ω-3: ліноленової, ейкозопентаєнової (ЕПК) і докозогексаєнової (ДГК), ніж у 6- та 12-місячних тварин, і узгоджується з результатами інших досліджень щодо вивчення онтогенетичних особливостей організму [9].

Враховуючи, що жирнокислотний склад плазми крові відображає жирнокислотний склад тканин та органів [12], тому з отриманих результатів можна зробити висновок, що вікові особливості відносного вмісту жирних кислот ліпідів плазми крові, а опосередковано й інших тканин клінічно здорових тварин певною мірою визначають і різну їх резистентність до патологічного процесу. Дані, наведені на **рис. 1-3**, свідчать про те, що у плазмі крові білих щурів усіх вікових груп із ПГ (2-га група) спостерігалось зменшення у плазмі їх крові відносного вмісту ПНЖК. Це спричинено інтенсифікацією окиснення останніх дією похідної речовини метаболізму парацетамолу – N-ацетил-р-бензохіноніміну [12], яка призводить до утворення супероксидного аніона, котрий ініціює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та зумовлює розвиток системної мембранопатії гепатоцитів [5].

Наведені в **таблиці** дані показують, що співвідношення ПНЖК родин ω-6 і ω-3 у складі ліпідів плазми крові 1-, 6- та 12-місячних білих щурів з ПГ (2-га група) було вищим, відповідно, у 2,03; 2,75 та 1,95 рази, у тварин 3-ї групи – у 1,18; 1,19 та 1,01, ніж в контрольних тварин аналогічних вікових періодів. Ці дані свідчать, з одного боку, про значний та однонаправлений вплив інтоксикації парацетамолом печінки білих щурів різних вікових періодів на метаболізм ПНЖК родин ω-6 і ω-3, а з іншого – про ефективність застосування БАД «Альфа+омега» для корекції змін жирнокислотного складу загальних ліпідів плазми крові тварин, уражених парацетамолом.

При контакті з парацетамолом купферівські клітини здатні вивільняти деякі прозапальні цитокини

(II-1, II-6 і TNF- $\alpha$ ), які синтезуються з ПНЖК родини  $\omega$ -6, зокрема з арахідонової кислоти. Ці речовини можуть активізувати запальні реакції і посилювати перебіг патологічного процесу [12]. Відомо також, що арахідонова кислота, з одного боку, та ЕПК і ДГК – з іншого конкурують в організмі тварин за одні й ті ж ферменти, а їх синтез залежить від кількості попередників – лінолевої і ліноленої кислот відповідно [16]. З даних, наведених на **рис. 1-3**, видно достовірні різниці у зростанні відносного вмісту арахідонової кислоти у плазмі крові білих щурів

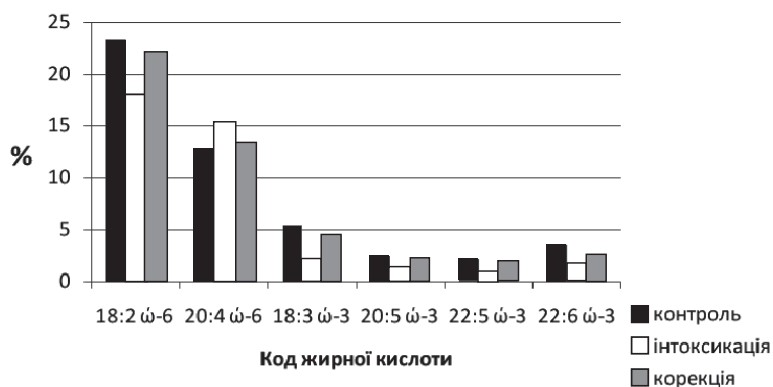
різного віку з ПГ внаслідок її вивільнення через пошкоджені мембрани еритроцитів, що має негативні наслідки для перебігу патологічного процесу вже на системному рівні. При цьому задоволення БАД «Альфа+омега» білим щурам різного віку з ПГ приводить до нормалізації відносного вмісту арахідонової кислоти у плазмі їх крові. Це пояснюється тим, що БАД «Альфа+омега» містить ПНЖК родини  $\omega$ -3 (АЛК, ЕПК, ДГК), з яких утворюються ейкозаноїди нового класу з кращим профілем біологічної дії, що здатні на конкурентній основі частково замішувати ПНЖК родини  $\omega$ -6 в мембранах клітин еритроцитів, печінки, субклітинних структур, чим викликають коригувальну дію на порушену в них функцію [3, 15].

Газохроматографічний аналіз жирнокислотного складу ліпідів плазми крові щурів із парацетамоловим гепатитом, яким задавали як засіб медикаментозного прикриття БАД «Альфа+омега» засвідчив достовірні позитивні зміни. Так, у плазмі крові 1-, 6- та 12-місячних білих щурів 3-ї групи відмічено вищий вміст лінолевої кислоти відповідно у 1,21; 1,35 та 1,28 раза; ліноленої – у 2,0; 5,28 та 1,69 раза; ЕПК – у 1,61; 1,55 та 1,25 раза; ДГК – у 1,53; 1,9 та 2,57 раза, ніж у тварин 2-ї (контрольної) групи з ПГ. Співвідношення ПНЖК родин  $\omega$ -6 і  $\omega$ -3 у складі ліпідів плазми крові цієї групи 1-, 6- та 12-місячних щурів (табл.) зменшувалось, відповідно, в 1,72; 2,30 та 1,88 раза порівняно з контрольною групою і не мало вірогідних різниць порівняно з інтактними тваринами. Збільшення відносного вмісту ПНЖК родини  $\omega$ -3 у загальних ліпідах плазми крові білих щурів 3-ї групи різного віку пояснюється здатністю цих кислот, які є в складі БАД «Альфа+омега», швидко накопичуватися у ліпідах клітин органів і тканин після його прийняття [20].

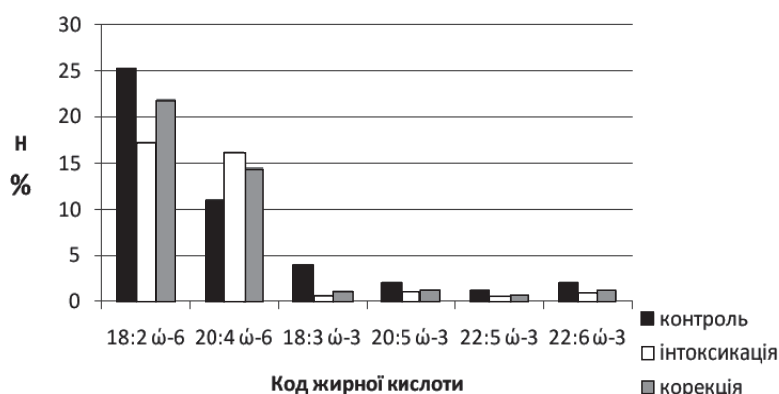
Таким чином, з огляду на отримані нами результати, характер різниць у жирнокислотному складі загальних ліпідів плазми крові 1-, 6- та 12-місячних білих щурів має фізіологічні вікові особливості в інтактних тварин, що певною мірою визначає динаміку таких змін у тварин з парацетамоловим гепатитом та при їх корекції БАД «Альфа+омега».

### Висновки.

1. Різниці у жирнокислотному складі загальних ліпідів плазми крові 1-6- та 12-місячних білих щурів мають фізіологічні особливості в інтактних тварин, що певною мірою визначає динаміку таких змін у тварин з парацетамоловим гепатитом. Загальний вміст суми ПНЖК родини



**Рис. 1.** Вміст  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ПНЖК у крові 1-міс. щурів при інтоксикації парацетамолом



**Рис. 2.** Вміст  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ПНЖК у крові 6-міс. щурів при інтоксикації парацетамолом



**Рис. 3.** Вміст  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ПНЖК у крові 12-міс. щурів при інтоксикації парацетамолом (%), M=m

ω-3 ліпідів плазми крові в 6- та 12-місячних інтактних білих щурів був, відповідно, – в 1,41 та 1,85 рази ( $P<0,05$ ) меншим, ніж в 1-місячних тварин.

2. Співвідношення ПНЖК родин ω-6 і ω-3 у складі ліпідів плазми крові 1-, 6- та 12-місячних білих щурів з парацетамоловим гепатитом було вищим, відповідно, у 2,03; 2,75 та 1,95 рази ( $P<0,05$ ), у тварин з парацетамоловим гепатитом, яким задавали БАД «Альфа+омега», – в 1,18; 1,19 та 1,01 ( $P<0,5$ ), ніж в інтактних щурів аналогічних вікових періодів.

3. Задавання БАД «Альфа+омега» впродовж 14-ти днів після моделювання парацетамолового гепатиту призводило до нормалізації співвідношення ПНЖК родин ω-6 і ω-3 у складі загальних ліпідів плазми крові в білих щурів різного віку.

**Перспективи подальших досліджень.** У наступних дослідженнях передбачається вивчити вплив субстратів ліпідної пероксидації на продукцію прозапальних цитокінів і їх корекцію при інтоксикації парацетамолом.

### Література

1. Викторов А. П. Ацетаминофен (парацетамол) нестероидный противовоспалительный анальгетик-антипиретик / А. П. Викторов // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – № 1. – С. 42-47.
2. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Сорос. образов. журн. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13-20.
3. Грищенко В. А. Ліпідний склад мембран гепатоцитів щурів при медикаментозному гепатиті та застосуванні засобів корегуальної терапії / В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // Вісник БНАУ. – 2006. – №2. – С. 15-19.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – К: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. – 527 с.
5. Казимирко В. К. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин, Н. И. Горобец // – К: Морион, 2004. – 160 с.
6. Ланкин Т. Ф. Биометрия / Т. Ф. Ланкин – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
7. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин / [Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова] // – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
8. Пат. України № 14794. Біологічно активна харчова добавка «Альфа+Омега» / Покотило О. С. – № 200611181; заявл. 23.10.2006; опубл. 10.06.2007. Офіційний бюлетень «Промислова власність» № 8.
9. Пат. України № 42922. Спосіб корекції токсичного гепатиту / Коваль М. І., Покотило О. С., Шманько В. В. – У 2009 02084; заявл. 10.03.2009; опубл. 27.07.2009, Офіційний бюлетень «Промислова власність» № 14.
10. Покотило О. С. Вміст цитолітичних ферментів у плазмі крові білих щурів при парацетамоловому гепатиті та їх корекція в експерименті / О. С. Покотило, М. І. Коваль, Т. Я. Ярошенко // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 77-81.
11. Augusti P. R. Imbalance in superoxide dismutase/thioredoxin reductase activities in hypercholesterolemic subjects: relationship with low density lipoprotein oxidation // P. R. Augusti, A. R. Ruviano, A. Quattrin et al. // Lipids in Health and Disease. – 2012.- 79(11). – P.1476-511.
12. Hodgman M. J. A review of acetaminophen poisoning / M. J. Hodgman, A. R. Garrard // Crit. Care Clin. – 2012. – № 28. – P. 499 – 516.
13. Canbay A. Lipid metabolism in the liver / A. Canbay, L. Bechmann, G. Gerken // Z. Gastroenterol. – 2007. – 45 (1). – P. 35-41.
14. Cert A. Methods of preparation of fatty acid methyl esters (FAME). Statistical assesment of the precision characteristics from a collaborative trial / A. Cert, W. Moreda, M. C. Pirez-Camino // Grasas y Aceites. – 2000. – Vol. 51, № 6. – P. 447-456.
15. Drevon C. A. Omega-3 fatty acids – metabolism and mechanisms of action of essential fatty acids / C. A. Drevon, K. Saarem // Peter Müller. – 2005. – P. 1-34.
16. El-Badry A. M. Omega 3 – Omega 6: What is right for the liver? / A. M. El-Badry, R. Graf, P. A. Clavien // J. Hepatol. – 2007. – № 47 (5). – P. 718-725.
17. Folch J. A. Simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch, M. Lees, G. Sloane-Stanley // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226. – P. 497-509.
18. James L. P. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation / L. P. James, S. S. McCullough, L. W. Lamps [et al.] // Toxicol. Sci. – 2003. – № 75. – P. 458-467.
19. Nguyen P. Liver lipid metabolism / P. Nguyen, V. Leray, M. Diez [et al.] // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl). – 2008. – 92 (3). – P. 272-283.
20. Lee S. Omega-3 fatty acids and liver disease / S. Lee, K. M. Gura, M. Puder // Hepatology. – 2007. – V. 45 – I. 4. – P. 841-845.

УДК 616.-002-099:615.212-06:616.15-018.54:547.915-085]-092.9-053

### ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ω-6 І ω-3 ПНЖК В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ИНТОКСИКАЦІЇ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Коваль М. І.

**Резюме.** У статті описані вікові зміни жирнокислотного складу загальних ліпідів в плазмі крові 1-, 6 і 12-місячних білих щурів з парацетамоловим гепатитом і при їх корекції біологічно активною харчовою добавкою «Альфа + омега». Було встановлено менший вміст поліненасичених жирних кислот у ліпідах плазми крові 6 і 12-місячних білих щурів, ніж в 1-місячних інтактних тварин. Ураження тварин парацетамолом призводило до зниження поліненасичених жирних кислот сімейства ω-3 на ліпіди плазми крові білих щурів різного віку. Введення харчової добавки «Альфа + Омега» протягом 14 днів після моделювання парацетамолового гепатиту призвело до нормалізації співвідношення ПНЖК сімейства ω-6 і ω-3 у складі загальних ліпідів у плазмі крові щурів різного віку.

**Ключові слова:** поліненасичені жирні кислоти сімейства ω-6 і ω-3, гепатит, плазма, щури, вік.

УДК 616.-002-099:615.212-06:616.15-018.54:547.915-085]-092.9-053

### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ $\omega$ -6 И $\omega$ -3 ПНЖК В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Коваль М. И.

**Резюме.** В статье описаны возрастные изменения жирнокислотного состава общих липидов плазмы крови 1-, 6- и 12-месячных белых крыс с парацетамоловым гепатитом и при их коррекции биологически активной пищевой добавкой «Альфа + омега». Было установлено меньшее содержание полиненасыщенных жирных кислот в липидах плазмы крови 6- и 12-месячных белых крыс, нежели в 1-месячных интактных животных. Поражение животных парацетамолом сводится к снижению полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 на липиды плазмы крови белых крыс разного возраста. Введение пищевой добавки «Альфа + Омега» в течение 14 дней после моделирования парацетамолового гепатита привело к нормализации соотношения ПНЖК семейства  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 в составе общих липидов в плазме крови крыс разного возраста.

**Ключевые слова:** Полиненасыщенные жирные кислоты семейства  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3, гепатит, плазма, крысы, возраст.

UDC 616.-002-099:615.212-06:616.15-018.54:547.915-085]-092.9-053

### THE AGE DEPENDENCE OF $\omega$ -3 AND $\omega$ -6 FATTY ACIDS COMPOSITION OF LIPIDS OF BLOOD PLASMA BY INTOXICATION OF PARACETAMOL

Koval M. I.

**Abstract.** Consistent pattern of lipid imbalance, which rises in organisms of humans and animals, depends on cause factor and speed of pathological process' development. It was found that poisoning with paracetamol is accompanied by fast and substantial disorders of quantitative characteristics of lipid components of hepatocytes membranes. It can be due to intensifying of processes of excessive lipid peroxidation, which causes the rising of membranopathy due to modification of membranes' lipids, especially polyunsaturated fatty acids play (PUFAs).

On the other side the PUFAs play the important role like potent cytoprotectors (cardioprotectors, hepatoprotectors etc.). We can find  $\omega$ -3 (omega-3) PUFAs by pharmaceutical forms of medicine drug or biologically active substances – dietary supplements.

The aim of our investigation is to study the peculiarities of dynamics of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFAs changes in blood plasma of 1-, 6- and 12 months old male rats in case of paracetamol poisoning and its correction with nutraceutical «Alpha + Omega».

Study was carried out on white rats, which were by standard animal facility nutrition, which supply the need for the main nutrients. By randomization all rats were divided on three groups by every age (n=6): 1<sup>st</sup> group – control intact rats; 2<sup>nd</sup> group – control group with Paracetamol poisoning (Par); 3<sup>rd</sup> group – rats which have got *per os* «Alpha + Omega» during 14 days after Paracetamol poisoning.

The suspension of Paracetamol (in 2% starch gel) was administrated intragastrically by the probe at dose 1250 mg per one kg (0.5 of LD<sub>50</sub>) once a day during 2 days. Dietary supplement « $\alpha$ + $\omega$ » was used at the same way at dose 0.5 ml per kg.

The rats were weighted and blood was taken from the heart under Thiopental general anesthesia. All procedures were performed according to the rules and requirements of European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and a local Ethic Committee of TSMU.

The lipids were extracted from the blood plasma by mixture of chloroform and methanol in correlation 2:1 by Folch method. Methylation of fatty acids was performed using the Sodium methylate at room temperature with next acidizing by sulfuric acid and sustaining of methylation at temperature 70°C. The quantitative content of fatty acids was determined by gas-liquid chromatography method using the gas chromatograph Hewlett Packard HP-6890 with flame ionization detector equipped with capillary column SP-2380 100m of length (Supelco). The programmed temperature of column's thermostat is from 40 to 260°C. The dosimeter temperature is 290°C. The gas carrier is helix. To identify the chromatographic picks and to calculate the chromatograms we used the standards of methyl ethers of fatty acids (Supelco).

It was identified the qualitative and quantitative content of blood plasma fatty acids of white rats of different age as a result of our experiment.

It was set the less content polyunsaturated fatty-acids at lipids of blood plasma in 6- and 12-monthly white rats than in 1-monthly intact animals. The defeat of animals with Paracetamol is reduced to the decreasing of polyunsaturated fatty-acids of family  $\omega$ -3 at lipids of blood plasma of white rats of different ages. Administration the dietary supplement «Alfa+Omega» during 14 days after modeling of the paracetamol hepatitis led to normalization of the ratio of PUFAs families  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 in the composition of total lipids in the blood plasma of rats of different ages.

Our next investigations will study the influence of metabolites of lipid peroxidation toward the production of pro-inflammatory cytokines and its correction in case of paracetamol poisoning.

**Keywords:** polyunsaturated fatty acids families  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3, hepatitis, plasma, rats, age.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 05.10.2015 р.