

Никотинзависимый оксидативный стресс и роль мелатонина

В.П.Пишак, М.И.Кривчанская, О.А.Громик

Буковинский государственный медицинский университет
Черновцы, Украина

*Табак мешает умственному развитию
и обманывает народ.
Оноре де Бальзак*

По данным МОЗ Украины, в нашей стране насчитывается около 9 миллионов активных курильщиков, которые составляют треть работоспособного населения. Курение отрицательно влияет на организм, ухудшает качество и глубину сна, ускоряет процесс старения. Гормон мелатонин (МТ), синтезируемый шишковидной железой и другими тканями, является одним из самых эффективных антиоксидантов, поскольку обладает исключительной проницаемостью.

Ключевые слова: мелатонин, никотин, окислительный стресс.

ВВЕДЕНИЕ

Привычка курения возникла еще у американских индейцев, которые вдыхали дым при разжигании листьев растения *Nicotiana tabacum*. На сегодняшний день, по данным ВОЗ, на нашей планете приблизительно 1,3 миллиарда людей курят. Важнейшим компонентом табачного дыма является никотин. Регулярное употребление его вызывает зависимость, нанося значительный вред здоровью курильщиков и людей, которых они окружают. Гормон МТ защищает клетки от необычайно широкого спектра неблагоприятных воздействий. Он продуцируется шишковидной железой, а также экстрапинеальными тканями, клетками APUD-системы, расположенными в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, тимусе, мочеполовой системе и др.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

МТ участвует в синхронизации хроноритмов, нейроэндокринной регуляции репродуктивной и иммунной систем, антистрессовой защите [3]. Такое действие может быть связано и с тем, что МТ стимулирует и глутатионпероксидазу – фермент антиоксидантной системы [1].

При сравнении антиоксидантного действия витамина Е и МТ последний оказался в 2 раза активнее в плане антиоксидантного эффекта, чем витамин Е [3]. Это обусловлено тем, что, кроме торможения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) МТ инактивирует гидроксильный радикал, обеспечивает регулирующее воздействие на ферментативные и неферментативные компоненты антиоксидантной системы [2, 4].

Показано, что МТ усиливает экспрессию генов, ответственных за синтез Cu-Zn-зависимой супероксиддисмутазы [1].

Глутатионпероксидаза катализирует реакции, в которых происходит восстановление пероксида водорода до воды, а также принимает участие в восстановлении органических гидропероксидов (ROOH⁻) до гидроксипроизводных и в конечном итоге переходит в окисленную дисульфидную форму. Физиологическую выработку МТ в организме может подавлять употребление никотина, неполноценный сон и кратковременное пребывание на свету. Выработке МТ способствуют никотинамид, витамин В₆, В₁₂ и ацетилкарнитин.

Токсические эффекты никотина давно изучены, пристального внимания заслуживает окислительное воздействие, что обусловлено генерацией свободных радикалов [9]. Более всего такому отрицательному влиянию подвержены печень и легкие. Изучен защитный

эффект МТ, действие радикалов и антиоксидантов на фоне никотин-индуцированного окислительного стресса, а также осуществлялась оценка морфологических изменений в легких и печени крыс. Животные были разделены на три группы: контроль, введение никотина 0,5 мг/кг и введение никотин+МТ 10 мг/кг. Далее проводилась оценка ПОЛ, активности супероксиддисмутазы и глутатиона в гомогенатах тканей. Результаты иммуногистохимического и гистологического исследования показали увеличение ПОЛ и снижение активности СОД и глутатиона в гомогенатах легких и печени крыс, которым вводили никотин. МТ на фоне никотина увеличивал активность СОД и глутатиона. Иммуногистохимические и гистологические исследования продемонстрировали заметное увеличение иммунореактивности нитротирозина и повреждение тканей легких и печени. В то же время введение МТ уменьшало повреждение тканей и реактивность нитротирозина, обусловленные введением никотина. Эти результаты показывают, что МТ эффективный в снижении отрицательных эффектов окислительного стресса и повреждении тканей, вызванных токсичностью никотина [7].

Отказ от никотина обычно связан с изменениями в настроении. Ученые исследовали влияние экзогенного МТ в дозе 0,3 мг, которая употреблялась через 3,5 ч после курения, с дальнейшей оценкой самочувствия людей, отказавшихся от курения. В результате установлено, что экзогенный МТ в физиологическом диапазоне влияет на симптомы десятичасового (08.00-18.00) отказа от никотина у курильщиков. Далее проводили самооценку настроения (сонливость, тяга к сигаретам и др.) с диапазоном в 2 часа. Каждый час проводился сбор слюны для определения уровня МТ с помощью радиоиммуноанализа. Исследованием установлено, что у курильщиков, которые получали МТ, наблюдалось значительное снижение беспокойства, напряжения, раздраженности, депрессии и тяги к сигаретам. Эти данные показывают, что МТ может использоваться для устранения острых эффектов отказа от курения [10].

Другими исследованиями показано, что у никотинзависимых людей концентрация эндогенного МТ выше ($17,44 \pm 1,8$ пг/мл) по сравнению с некурящими ($9,77 \pm 1,4$ пг/мл). В исследовании участвовало 20 курильщиков и 20 некурящих людей, которым определяли концентрацию МТ в крови в одинаковое время сразу после пробуждения. Причины и механизм таких показателей пока неизвестны. Наиболее привлекательной считается гипотеза, в

которой МТ выступает природным «тормозом» процессов пролиферации нормальных клеток, поскольку во время курения человек получает ряд канцерогенных соединений. Такое физиологическое явление можно рассматривать как защитную реакцию организма [5].

Полициклические ароматические углеводороды в сигаретном дыме индуцируют цитохром P450 1A2, который участвует в метаболизме МТ в печени. Это свидетельство того, что курильщики могут иметь низкий уровень МТ в сыворотке крови во время курения по сравнению с некурящим периодом. У курильщиков с делециями в генах *GSTM1* и *GSTT1* и, как следствие, с отсутствием соответствующих ферментов риск заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов. У них почти в 4 раза выше риск цирроза печени на фоне употребления алкоголя. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом *GSTM1* и медленной формы N-ацетилтрансферазы (NAT-2). Последнее обстоятельство характеризует косвенное участие МТ в этих процессах, поскольку синтез этого гормона происходит посредством NAT-2.

Проведено исследование с участием 8 курящих мужчин, которые были протестированы в два этапа: первый этап — забор крови проводился после курения; на втором этапе кровь исследовали после того, как мужчины не курили 7 дней. В свою очередь, каждый этап был разделен на две части. Первая часть проводилась в ночное время суток (с 20.00 до 08.00), забор крови осуществлялся каждые 2 часа для определения концентрации эндогенного МТ. Вторая часть эксперимента заключалась в утреннем (в 09.30) приеме 25 мг МТ перорально, после чего проводился забор крови с 10.00 до 16.00 с тем же часовым интервалом.

Исследования показали, что уровень экзогенного МТ снижается после курения, предполагается, что такой результат может быть обусловлен активностью работы цитохрома P450. Когда концентрация МТ в крови невысока, влияние данного фермента менее выражено, поскольку его активность зависит от количества субстрата. В то же время влияние курения на концентрацию эндогенного МТ не обнаружено [8].

Группой ученых было проведено исследование структурных и биохимических изменений в почках, вызванных вдыханием сигаретного дыма, с последующим введением МТ и витамина С. При исследовании микроскопической структуры почек крыс, которые вдыхали сигаретный дым, выявлены следующие деструктив-

ные изменения: увеличение толщины капсулы Шумлянско-Боумена, расширение сосудов нефрона и атрофия некоторых почечных телец. Биохимические исследования показали увеличение активности каталазы, уровня глутатиона и малонового диальдегида. В то же время у животных, которым проводили коррекцию МТ и витамином С, наблюдалось снижение концентрации малонового диальдегида и глутатиона. Активность каталазы оставалась неизменной. Структурные изменения почек имели менее выраженный характер [6].

ВЫВОД

Таким образом, вдыхание сигаретного дыма вызывает структурные изменения в почках, однако введение мелатонина и витамина С в некоторой степени проявляет защитное влияние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелатонин как фактор коррекции процессов свободнорадикального окисления при токсическом поражении печени крыс / С.С.Попов, А.Н.Пашков, Т.Н.Попова и соавт. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2007. — Т. 70, №1. — С. 48-51.
2. Оксидативный стресс сыворотки крови при токсическом поражении печени и действии мелатонина / А.Н.Пашков, С.С.Попов, А.В.Семенихина и соавт. // Журнал теоретической практической медицины. — 2006. — Т. 4, №1. — С. 93-96.
3. Свободнорадикальные процессы в биосистемах / Т.Н.Попова, А.Н.Пашков, А.В.Семенихина и соавт. — Воронеж, 2008. — 192 с.
4. Состояние системы глутатиона и активность некоторых НАДФ-генерирующих ферментов в печени крыс при действии мелатонина в норме и при токсическом гепатите / А.Н.Пашков, С.С.Попов, А.В.Семенихина и соавт. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2005. — №5. — С. 520-525.
5. Daytime circulating melatonin levels in smokers / B.Tarquini, F.Perfetto, R.Poli, R.Tarquini // Tumori. — 1994. — Vol. 30, №80 (3). — P. 229-232.
6. Effects of melatonin and vitamin C on cigarette smoke-induced damage in the kidney / E.Ozan, M.F.Sonmez, S.Ozan et al. // Toxicol Ind Health. — 2007. — Vol. 23, №8. — P. 479-485.
7. El-Sokkary G.H. Effect of chronic nicotine administration on the rat lung and liver: Beneficial role of melatonin / G.H.El-Sokkary, S.Cuzzocrea, R.J.Reiter // Toxicology. — 2007. — Vol. 239. — Iss. 1-2. — P. 60-67.
8. Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man / C.Ursing, C.von Bahr, K.Brismar, S.Röjdmarm // European Journal of Clinical Pharmacology. — 2005. — Vol. 61. — Iss. 3. — P. 197-201.
9. Ozguner F. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels / F.Ozguner, A.Koyu, G.Cesur // Toxicol Ind Health — 2005. — Vol. 21, №10. — P. 21-26.
10. Zhdanova I.V. Melatonin treatment attenuates symptoms of acute nicotine withdrawal in humans / I.V.Zhdanova, V.R.Piotrovskaya // Pharmacology Biochemistry and Behavior. — 2000. — Vol. 67. — Iss. 1. — P. 131-135.

В.П.Пішак, М.І.Кривчанська, О.О.Громик.
Нікотинзалежний оксидативний стрес та роль мелатоніну. Чернівці, Україна.

Ключові слова: мелатонін, нікотин, окислювальний стрес.

За даними МОЗ України, в нашій країні нараховується близько 9 мільйонів активних курців, які складають третину працездатного населення. Куріння негативно впливає на організм, погіршує якість і глибину сну, прискорює процес старіння. Гормон мелатонін синтезується шишкоподібної залозою та іншими тканинами, є одним з найефективніших антиоксидантів, оскільки має виняткову проникність.

V.P.Pishak, M.I.Krivchanska, O.O.Gromyk.
Nicotine-depending oxidative stress and role of melatonin. Chernivtsi, Ukraine.

Key words: melatonin, nicotine oxidative stress.

According to the Ministry of Health of Ukraine in our country there are about 9 million active smokers, who make up a third of the workforce. Smoking negative impact on organism affects the quality and depth of sleep accelerates the aging process. Hormone melatonin (MT) is synthesized by the pineal gland and other tissues, is one of the most effective antioxidants because it has exceptional permeability.

Надійшла до редакції 26.06.2013 р.