

© Н.В. Давидова, Н.П. Григор'єва

УДК 616.33/.342-002.44-085.275:616.15-019

Н.В. Давидова, Н.П. Григор'єва

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ "ВІТА-МЕЛАТОНІН" НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри медичної біології, генетики та гістології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) «Участь структур головного мозку й ендокринних залоз у формуванні циркадіанних ритмів та часовій організації фізіологічних функцій органів у ссавців» (державна реєстрація № 0109U003912).

Вступ. Впродовж другої половини ХХ століття і до теперішнього часу нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з найбільш часто призначуваних груп лікарських засобів [3, 4]. Побічні ефекти НПЗП досить часто відмічаються внаслідок широкого, а нерідко й безконтрольного, їх застосування при різних патологічних станах [3, 5]. Наявність тісного анатомічного і фізіологічного зв'язку між печінкою та кишечником передбачає можливість одночасного ураження цих органів, що має назву гепатогастроентерального синдрому. Пошкодження гепатоцитів, як правило, супроводжується посиленням генерації активних форм кисню, що, в першу чергу, призводить до порушення цілісності плазматичної та внутрішньоклітинних мембранних систем [5, 6]. Тому актуальним є пошук нових гепатопротекторних препаратів, які б завдяки своїм антиоксидантним властивостям запобігали гепатотоксичній дії НПЗП. Значний інтерес в цьому плані становить мелатонін, який є одним з найпотужніших ендогенних антиоксидантів [6, 7].

Метою роботи було дослідити вплив препарату «Віта-мелатонін» на процеси вільнорадикального

окиснення біомолекул та стан антиоксидантної системи печінки щурів за умов ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони, викликаного НПЗП.

Об'єкт і методи дослідження. Робота проведена на білих нелінійних щурах-самцях масою 150 ± 10 г, які утримувалися за стандартних світлових умов. Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986). Тварин розподілено на три групи: 1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини, яким моделювали ЕВУ гастродуоденальної зони шляхом перорального введення суміші індометацину (3 мг/кг), ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) та 10%-ної медичної жовчі (1мл/100г) впродовж 14 діб поряд із дозованим обмеженням харчового раціону; 3-тя - тварини з ЕВУ, яким вводили препарат „Віта-мелатонін” (Київський вітамінний завод) щоденно о 20.00 внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг маси тіла. 1-ша та 2-га групи тварин в цей час отримували еквіоб'ємну кількість дистильованої води. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-ту добу експерименту. В супернатанті 5%-го гомогенату печінки визначали вміст малнового альдегіду, окисно модифікованих білків, SH-груп, активність каталази та супероксиддисмутази (СОД) [2]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 з використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Результати досліджень представлені в **таблиці**.

Таблиця

Показники оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони та введення препарату «Віта-мелатонін» ($M \pm m$; $n=10$)

Показники	Умови досліджу	Контроль	ЕВУ	ЕВУ + мелатонін
Малоновий альдегід, мкмоль/г тканини		$29,08 \pm 2,542$	$40,85 \pm 2,820^*$	$25,89 \pm 2,270$
Окисно модифіковані білки, ммоль/г білка		$2,05 \pm 0,189$	$2,801 \pm 0,135^*$	$2,30 \pm 0,389$
SH групи, мкмоль/г білка		$71,21 \pm 6,860$	$83,32 \pm 8,651^*$	$71,75 \pm 7,998$
Супероксиддисмутаза, од/мг тканини		$0,849 \pm 0,063$	$0,642 \pm 0,112^*$	$0,893 \pm 0,043$
Каталаза, нмоль/хв • мг тканини		$38,24 \pm 2,915$	$24,54 \pm 2,288^*$	$33,46 \pm 2,349^*$

Примітка: * -вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Гепатотоксичний вплив НПЗП пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (основний механізм їх лікувального ефекту), що порушує функціональний

стан печінки [3]. Крім того, печінка грає провідну роль у біотрансформації НПЗП переважно цитохром Р-450-залежними мікосомальними ферментами, що супроводжується утворенням їх токсичних

метаболітів [6]. Нами встановлено (табл.), що НПЗП-індукована гастропатія супроводжувалась посиленням вільнорадикального ушкодження ліпідів та білків, про що свідчить зростання вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків в печінці щурів на 41 та 37% вище рівня контролю відповідно.

Антиоксидантна система має ферментативну та неферментативну ланки, які беруть безпосередню участь у інактивації вільних радикалів та пероксидів. Встановлено, що НПЗП-індукована гастропатія супроводжувалась пригніченням активності ферментів першої лінії антиоксидантного захисту. Так, активність СОД в печінці щурів була на 24% нижчою в порівнянні з контролем. Активність каталази, яка знешкоджує пероксид водню, утворений супероксиддисмутазою, виявилась на 36% нижче рівня контролю.

Одною з неферментативних ланок антиоксидантної системи є тиол-дисульфідна система, представлена сульфгідрильними (-SH) та дисульфідними (-S-S-) групами. Нами встановлено зростання вмісту SH-груп в печінці щурів з НПЗП-гастропатією на 17% вище контролю. Це свідчить про компенсаторне зростання буферної ємності антиоксидантної системи на фоні пригнічення ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Мелатонін – універсальний ендогенний антиоксидант, захисна дія якого може проявлятися в

будь-якій клітині живого організму та по відношенню до всіх клітинних структур [1]. Поряд із високою антиоксидантною активністю, яка перевищує ефект глутатіону, токоферолу та манітолу, мелатонін майже не має токсичного впливу та побічних ефектів [1, 8]. Нами встановлено, що пероральне введення "Віта-мелатоніну" тваринам з ЕВУ запобігало зростанню вмісту малонового альдегіду та ОМБ в гомогенаті печінки щурів. Поряд із цим, мелатонін сприяв нормалізації активності супероксиддисмутази. Активність каталази печінки тварин з ЕВУ залишалась нижче рівня контролю на 14 %.

Антиоксидантний ефект мелатоніну пов'язаний як з його прямою антирадикальною активністю, так і непрямою дією, завдяки обмеженню генерації АФК в мітохондріях [7]. Крім того, мелатонін здатний активувати транскрипцію генів, відповідальних за синтез антиоксидантних ферментів [8, 9].

Висновок. Введення препарату "Віта-мелатонін" тваринам на фоні ЕВУ гастродуоденальної зони, викликаного НПЗП, сприяє нормалізації показників про- та антиоксидантної системи печінки щурів, що свідчить про антиоксидантні та гепатопротекторні властивості препарату.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення стану оксидантно-антиоксидантної системи нирок щурів за умов ЕВУ викликаного прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

Список літератури

1. Анисимов В.Н. Мелатонин, роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. - СПб. : Издательство "Система", 2007. - 40 с.
2. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого : дис. ... кандидата мед. наук : 03.00.04 «Біохімія». - К., 2005. – 181 с.
3. Евсеев М.А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные точки пересечения / М.А. Евсеев // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т.15, № 26. - С. 2029-2036.
4. Лук'янчук В.Д. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури) / В.Д. Лук'янчук, Н.В. Рисухіна, М.В. П'ятниця // Український медичний альманах. - 2008. - Т.11, №3. - С. 208-211.
5. Побічні ефекти терапії ревматоїдного артриту: погляд на проблему / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Штефюк [та ін.] // Український терапевтичний журнал. - 2010. - № 3. - С. 90-100.
6. Шуба Н.М. Гепатотоксичность НПВП: существует ли реальная угроза? / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова // Український ревматологічний журнал. - 2009. - Т.35, №1. - С. 33-39.
7. Melatonin reduces oxidative stress induced by chronic exposure of microwave radiation from mobile phones in rat brain / D. Sokolovic, B. Djindjic, J. Nikolic [et al.] // J. Radiat. Res. - 2008. - Vol. 49. - P. 579-586.
8. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez, J.C. Mayo, R.M. Sainz [et al.] // J. Pineal Res. - 2007. - Vol.42. - P. 28-42.
9. Tomar's-Zapico C. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes / C. Tomar's-Zapico, A. Coto-Montes // J. Pineal Res. - 2005. - Vol.39. - P. 99-104.

УДК 616.33/.342-002.44-085.275:616.15-019

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА "ВИТА-МЕЛАТОНИН" НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Давыдова Н.В., Григорьева Н.Ф.

Резюме. Исследования показателей оксидантно-антиоксидантной системы печени крыс с гастропатией, индуцированной НПВП, установили увеличение содержания малонового альдегида и окислительно модифицированных белков на фоне снижения содержания SH-групп и угнетения активностей каталазы и супероксиддисмутаза. Пероральное введение препарата "Вита-мелатонин" на фоне моделирования НПЗП-гастропатии в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг предотвращало изменение исследуемых показателей.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мелатонин, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система.

УДК 616.33/.342-002.44-085.275:616.15-019

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ "ВІТА-МЕЛАТОНІН" НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Давидова Н.В., Григор'єва Н.П.

Резюме. Дослідження показників оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов гастропатії, викликаной НПЗП, встановили зростання вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків на фоні зниження вмісту SH-груп та пригнічення активності каталази та супероксиддисмутази. Пероральне введення препарату "Віта-мелатонін" на фоні моделювання НПЗП-індукованої гастропатії впродовж 14 діб в дозі 5 мг/кг запобігало зміні досліджуваних показників.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, мелатонін, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система.

UDC 616.33/.342-002.44-085.275:616.15-019

Effect "Vita Melatonin" On The State Of Oxidant-Antioxidative System Of The Rat Liver Under Conditions Of Gastropathy Induced By Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

Davydova N.V., Grygorieva N.P.

Summary. The investigations of parameters of oxidant-antioxidant system of the rats liver under condition of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NAIDs) revealed an increase in content of malonic aldehyde and oxidatively-modified proteins, decrease of SH-groups content, inhibition of catalase and superoxide dismutase activity. Oral administration of the "Vita-melatonin" against a background of NAID-gastropathy during 14 days at a dose 5 mg/kg prevented the changes of investigated parameters.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, melatonin, free-radical oxidation, antioxidant system.

Стаття надійшла 15.09.2011 р.