

**СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО КАРРАГИНАН-ИНДУЦИРОВАННОГО
ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТА ВИТАМИНАМИ-АНТИОКСИДАНТАМИ****Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)****antontkachenko@mail.ru**

Результаты, представленные в статье, получены в ходе выполнения НИР «Вивчення віддалених наслідків регулярного споживання харчових продуктів, що містять генетично модифіковані організми, в умовах пошкодження епітеліального бар'єру шлунково-кишкового тракту», № государственной регистрации 0110U000653.

Вступление. Антиоксидантная терапия широко применяется при воспалительных заболеваниях различного генеза, что обусловлено высокой значимостью свободно-радикальных процессов в патогенезе воспаления. Современная антиоксидантная терапия представлена различными препаратами, к числу которых относятся и витамины-антиоксиданты, ввиду своей доступности, распространенности в природе и лучшей изученности. В настоящее время доказанной антиоксидантной активностью среди витаминов обладают витамины А, Е и аскорбиновая кислота. Несмотря на энтузиазм 1980-х и 1990-х годов, многие витамины-антиоксиданты не смогли успешно пройти тщательные клинические испытания, целью которых служило изучение возможностей профилактики и лечения различных заболеваний, что создало почву для пессимистических представлений об антиоксидантной терапии. Однако современные данные эпидемиологических и доклинических исследований на животных являются убедительными и свидетельствуют в пользу благотворного влияния пищевых антиоксидантов на течение воспалительных процессов [7]. Доказано, что витамины А, Е и С эффективно снижают активность процессов перекисного окисления липидов при различных заболеваниях, в том числе и воспалительного генеза [8]. В то же время, не изучено влияние витаминов-антиоксидантов на протекание каррагинан-индуцированного интестинального воспаления.

Целью работы явилось изучение возможности коррекции хронического каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита (ГЭК) с помощью перорального употребления витаминов-антиоксидантов.

Объект и методы исследования. Эксперимент проводили на 30 половозрелых крысах линии Вистар, которые содержались в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы. Первая группа состояла из животных, которые принимали пищевую добавку каррагинан в течение 4 недель, что приводило к развитию хронического ГЭК, подтвержденного биохимическими и морфологическими методами [3]. Лабораторные животные второй группы на фоне четырехнедельного употребления каррагинана принимали перорально витамины-антиоксиданты (α -токоферол из расчета 20 мг\кг, β -каротин

из расчета 5 мг\кг, аскорутин из расчета 50 мг\кг) [4]. Контрольная группа состояла из интактных животных. Моделирование заболевания осуществлялось путем свободного доступа экспериментальных животных к 1% раствору каррагинана в питьевой воде [3]. Содержание животных и манипуляции над ними проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Содержание малонового диальдегида (МДА) [6] и диеновых конъюгатов (ДК) [1] в сыворотке крови животных определяли спектрофотометрически. Активность каталазы определяли по скорости утилизации H₂O₂ из инкубационной среды в цветной реакции с молибдатом аммония спектрофлуорометрическим методом [2]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 5. Для выявления различий между независимыми группами нормально распределенных величин использовали t-критерий Стьюдента-Фишера; различия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение.

В ходе проведения исследования установлено, что при употреблении каррагинана в течение 4 недель достоверно повышаются уровни как МДА, так и ДК (**табл. 1**), что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ может быть обусловлена как непосредственной стимуляцией генерации активных форм кислорода каррагинаном, так и стимулирующим влиянием провоспалительного цитокина ФНО- α , уровень которого повышен при развитии каррагинан-индуцированного ГЭК (**табл. 2**). Установлено также, что 4-недельный пероральный прием пищевой добавки каррагинан приводит к достоверному повышению активности фермента антиоксидантной защиты каталазы (**табл. 1**), что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции в ответ на активацию процессов ПОЛ. В то же время, в предыдущих работах обнаружена супрессия антиоксидантной системы на фоне повышения активности каталазы и супероксиддисмутазы [5], что свидетельствует о развитии окислительного стресса при хроническом каррагинан-индуцированном гастроэнтероколите.

При употреблении витаминов-антиоксидантов наблюдалось достоверное снижение уровней МДА, ДК, которые, однако, не достигали значений контрольной группы (**табл. 1**). Подобные изменения свидетельствуют в пользу торможения процессов ПОЛ при

Показатели перекисного окисления липидов и активность каталазы в крови лабораторных животных (M±m)

Показатели	Животные контрольной группы	Животные с гастроэнтероколитом	Животные с гастроэнтероколитом, употреблявшие витамины-антиоксиданты
	n=10	n=10	n=10
Малоновый диальдегид, мкМ/г. белка	1,64±0,04	3,82±0,04 p<0,0001	3,11±0,12 p<0,0001
Диеновые конъюгаты, мкМ/г. белка	39,64±0,42	64,71±1,17 p<0,0001	51,71±2,23, p<0,001
Каталаза, мккат\г Hb	3,11±0,02	4,35±0,24 p<0,01	6,12±0,31 p<0,0001

развитии хронического каррагинан-индуцированного ГЭК на фоне приема α-токоферола, β-каротина и аскорутина. Обнаруженное достоверное повышение активности каталазы в сыворотке крови животных второй группы (табл. 1) указывает на положительное влияние приема витаминов на каталазное звено антиоксидантной системы. Таким образом, пероральное назначение витаминов-антиоксидантов при хроническом каррагинановом ГЭК приводит к снижению интенсивности окислительного стресса.

Прием α-токоферола, β-каротина и аскорутина на фоне ГЭК сопровождается уменьшением уровня провоспалительного

цитокина ФНО-α в сыворотке крови животных (табл. 2), что может трактоваться как снижение интенсивности воспалительного процесса.

Выводы. Пероральное употребление витаминов-антиоксидантов при каррагинан-индуцированном ГЭК приводит к снижению активности процессов ПОЛ, повышению активности сывороточной каталазы и снижению интенсивности воспалительного процесса.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные нами данные обосновывают перспективу дальнейших исследований, направленных на изучение влияния антиоксидантов на интенсивность каррагинан-индуцированного воспаления.

Содержание ФНО-α в сыворотке крови лабораторных животных (M±m)

Показатели	Животные контрольной группы	Животные с гастроэнтероколитом	Животные с гастроэнтероколитом, употреблявшие витамины-антиоксиданты
	n=10	n=10	n=10
ФНО-α, пг/мл	4,14±0,70	29,47±5,26 p<0,001	21,67±3,31 p<0,01

Література

1. Гаврилов Б.В. СФ-метрическое определение содержание ГПЛ в плазме крови / Б.В. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. - № 3. - С. 33-36.
2. Дубинина Е.Е. Активность и свойства супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека в онтогенезе / Е.Е. Дубинина // Укр. биохим. журн. – 1988. – Т. 66, № 3 – С. 20–24.
3. Пат. на винахід 97322 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01) Спосіб моделювання хронічного гастроентероколіту / Іваненко Т.О., Коробчинський В.О., Губіна-Вакулик Г.І., Горбач Т.В., Колосова Н.Г.: заявник і патентовласник Харківський нац. мед. ун-т. – №a201014510; заявл. 06.12.2010; опубл. 25.10.2012, Бюл. №2/2012.
4. Суколинский В.Н. Применение лекарственных препаратов избирательного антиоксидантного действия в лечении больных злокачественными опухолями / В.Н. Суколинский, А.Н. Шмак, А.В. Камышиников [и др.] // Здоровоохранение. — 2004. — № 5. — С. 59-61.
5. Ткаченко А.С. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи при хронічному експериментальному гастроентероколіті / А.С. Ткаченко, В.Г. Гопкалов // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. - Том 1 (106), Вип. 1. – С. 194-198.
6. Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюометрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Т. Ларская // Лаб. дело. – 1983. - № 3. - С. 25-28.
7. Firuzi O. Antioxidant therapy: current status and future prospects / O. Firuzi, R. Miri, M. Tavakkoli [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2011. - Vol. 18, № 25. – P. 2871-88.
8. Nogueira C.R. Effects of supplementation of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in critically ill patients / C.R. Nogueira, F. Borges, E. Lameu [et al.] // Nutr. Hosp. – 2013. - Vol. 28, № 5. – P. 1666-72.

УДК [616.33/.34-002.2-02:577.114.4]-085.356

СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО КАРАГЕНАН-ІНДУКОВАНОГО ГАСТРОЕНТЕРОКОЛІТУ ВІТАМІНАМИ-АНТИОКСИДАНТАМИ

Ткаченко А.С., Гопкалов В.Г., Мартинова С.М.

Резюме. При проведенні експерименту вивчені можливості корекції хронічного карагенан-індукованого гастроентероколіту за допомогою перорального вживання вітамінів-антиоксидантів. Встановлено, що дане

захворювання супроводжується розвитком окисного стресу, на що вказує підвищення рівнів малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів в поєднанні з активацією сироваткової каталази, та інтенсивною продукцією ФНО- α . Пероральне вживання вітамінів-антиоксидантів при карагенан-індукованому гастроентероколіті призводить до гальмування процесів ліпідної пероксидації, підвищенню активності сироваткової каталази та зниження інтенсивності запального процесу.

Ключові слова: гастроентероколіт, карагенан, щури, вітаміни-антиоксиданти, оксидативний стрес.

УДК [616.33/.34-002.2-02:577.114.4]-085.356

СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО КАРРАГИНАН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТА ВИТАМИНАМИ-АНТИОКСИДАНТАМИ

Ткаченко А.С., Гопкалов В.Г., Мартынова С.Н.

Резюме. При проведении эксперимента изучены возможности коррекции хронического каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита с помощью перорального употребления витаминов-антиоксидантов. Установлено, что данное заболевание сопровождается развитием окислительного стресса, на что указывает повышение уровней малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сочетании с активацией сывороточной каталазы, и интенсивной продукцией ФНО- α . Пероральное употребление витаминов-антиоксидантов при каррагинан-индуцированном гастроэнтероколите приводит к торможению процессов перекисного окисления липидов, повышению активности сывороточной каталазы и снижению интенсивности воспалительного процесса.

Ключевые слова: гастроэнтероколит, каррагинан, крысы, витамины-антиоксиданты, окислительный стресс.

UDC [616.33/.34-002.2-02:577.114.4]-085.356

Method of Correction of Chronic Carrageenan-Induced Gastroenterocolitis by Antioxidant Vitamins

Tkachenko A.S., Gopkalov V.H., Martynova S.N.

Abstract. Nowadays antioxidant therapy has been widely used for the treatment of various inflammatory diseases that can be explained by involvement of free radicals in the process of inflammation. Modern antioxidant therapy includes several types of drugs, for example, antioxidant vitamins. It has been proven that antioxidant vitamins decrease the intensity of lipid peroxidation in various inflammatory processes, but the influence of them on chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis is still unknown.

The aim of the research was to study the possibility of correction of chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis by oral administration of antioxidant vitamins.

The female Wistar rats were used for the experiment. Chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis was reproduced by the free access of animals to 1% solution of carrageenan in drinking water. Laboratory animals were randomly divided into 3 groups. Group № 1 consisted of experimental animals, who consumed food additive carrageenan during 4 weeks, which led to the development of chronic gastroenterocolitis. Its development was proven morphologically and biochemically. Group № 2 consisted of experimental animals with chronic gastroenterocolitis developed due to 4 weeks of carrageenan administration, who orally consumed antioxidant vitamins (α -tocopherol at the rate of 20 mg/kg, β -carotene at the rate of 5 mg/kg and ascorutinum at the rate of 50 mg/kg). Group № 3 included intact animals.

Manipulations with animals were carried out in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986). The level of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in serum was determined by ELISA. The concentration of malonic dialdehyde and dienic conjugates in serum of animals was measured spectrophotometrically. The activity of serum catalase was determined by spectrofluorometrical method.

Results. Development of chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis was accompanied by elevation of serum malonic dialdehyde and dienic conjugates, slight activation of catalase in blood and increase in TNF- α . Oral administration of antioxidant vitamins caused the decrease in malonic dialdehyde and dienic conjugates, further activation of catalase and noticeable increase in serum TNF- α .

Conclusions. Oral intake of antioxidant vitamins in carrageenan-induced gastroenterocolitis leads to downregulation of lipid preoxidation, increase in the activity of serum catalase and reduction of the intensity of the inflammatory process.

Keywords: gastroenterocolitis, carrageenan, rats, antioxidant vitamins, oxidative stress.

Рецензент – проф. Непорада К.С.

Стаття надійшла 08.06.2015 р.