

УДК 577.171.5:612.826.33.015.226:612.354:599.323.4

Н.В. Давидова

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПІДГОСТРОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Дослідження окремих показників глутатіонової системи в печінці щурів, за умов підгострої алкогольної інтоксикації, виявило зниження вмісту відновленого глутатіону, активності глутатіонпероксидази та зростання активності глутатіон-S-трансферази порівняно з контрольними тваринами. Уведення препарату

"Віта-мелатонін" поряд із отруєнням етанолом упродовж 10 діб у дозі 5 мг/кг запобігало зміні досліджуваних показників.

Ключові слова: алкогольна інтоксикація, вільнорадикальне окиснення, мелатонін, глутатіонова система, печінка.

Вступ. Серед хвороб алкогольної етіології провідне місце за смертністю та інвалідацією хворих посідає алкогольне ураження печінки, що більшою мірою зумовлене окиснювальною деградацією етанолу, яка відбувається в цьому органі за участю алкогольдегідрогенази та мітосомальної монооксигеназної системи [3, 5]. Надмірне надходження етанолу викликає накопичення ацетальдегіду та посилення утворення вільних радикалів у мітосомальних електрон-транспортних ланцюгах, що призводить до активації ПОЛ, виснаження антиоксидантних ресурсів та ушкодження біомембран вільними радикалами, що і визначає поняття окиснювального стресу [5, 6].

Для корекції порушень функцій печінки широко використовують антиоксиданти прямої дії (вітаміни Е, С, біофлавоноїди), що мають безпосередню антирадикальну активність, підтверджену в тестах *in vitro*. Дослідження останніх років виявили, що одним із найпотужніших природних антиоксидантів прямої дії є гормон шишкоподібної залози – мелатонін [1, 7, 8].

Мета дослідження. Встановити можливість корекції показників глутатіонової системи та вільнорадикального окиснення біомолекул у печінці щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації.

Матеріал і методи. Досліди проводили на білих щурах-самцях масою 180-230 г, яких утримували за стандартних умов віварію. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Тварин розподілено на групи: *1-ша група* – контроль (інтактні тварини); *2-га група* – тварини, яким викликали підгостру алкогольну інтоксикацію шляхом внутрішньошлункового введення 40% етанолу в дозі 7 мл/кг маси впродовж семи діб [4]; *3-тя група* – тварини, яким упродовж моделювання алкогольної інтоксикації внутрішньошлунково вводили препарат "Віта-мелатонін" (Київський вітамінний завод) у дозі 5 мг/кг маси. Контрольна група тварин у цей час отримувала еквів'ємну кількість води.

Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. У пост'ядерному супернатанті 5 % гомогенатів печінки визначали вміст малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків (ОМБ), вміст відновленого глутатіону, активність глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази [2]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 з використанням параметричного t-критерію Стьюдента та представлені в таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що введення етанолу викликало посилення процесів вільнорадикального окиснення біомолекул у печінці щурів, що проявлялося у вірогідному підвищенні вмісту малонового альдегіду та окисно-модифікованих білків на 64 % та 42 % вище рівня контролю відповідно (табл.)

Інтоксикація етанолом викликала виснаження природних антиоксидантів, що й форсувало процеси ПОЛ. Так, встановлено зниження вмісту відновленого глутатіону в печінці алкоголізованих щурів на 38% порівняно з контролем, що, імовірно, пов'язано з окисненням його SH-груп ацетальдегідом, утвореним у процесі метаболізму етанолу.

Дослідження функціонування ферментів глутатіонової системи при алкогольній інтоксикації показало зниження активності глутатіонпероксидази в печінці щурів на 44 % нижче рівня контролю. Активність глутатіон-S-трансферази в печінці алкоголізованих щурів була вище контролю на 29 %, що, імовірно, пов'язано з посиленням знешкодження вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів та інших окиснених речовин за рахунок кон'югації з глутатіоном.

Таким чином, за умов підгострої алкогольної інтоксикації встановлено стійкі порушення окиснювального гомеостазу з накопиченням продуктів вільнорадикального окиснення біомолекул на тлі дисбалансу активності ферментів антиоксидантного захисту.

Мелатонін – один із найпотужніших ендогенних антиоксидантів, наявний в усіх клітинних структурах, включаючи ядро. Ефективність мелатоніну доведена для багатьох вільнорадикальних патологій [1]. Дослідження процесів вільнорадикального окиснення біомолекул за умови введення

Таблиця

Показники оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації та уведення препарату «Віта-мелатонін» ($M \pm m$; $n=10$)

Умови досліджу	Малоновий альдегід, мкмоль/г тк	ОМБ (370нм), ммоль/г білка	Відновлений глутатіон, мкмоль/г тканини	Глутатіон пероксидаза, нмоль/хв•мг білка	Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв•мг білка
Контроль	32,1±2,52	2,16±0,189	7,24±0,419	117,4±10,36	152,8±8,81
Етанол	52,6±5,92*	3,07±0,327*	4,49±0,624*	65,5±7,41*	197,1±11,16*
Етанол + мелатонін	38,5±3,27*	2,31±0,389	6,82±0,590	98,6±8,31	175,7±7,75*

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

ня тваринам препарату «Віта-мелатонін» на тлі інтоксикації етанолом виявило відсутність вірогідного підвищення вмісту ОМБ у печінці, тоді як вміст малонового альдегіду залишався на 20 % вище рівня контролю. Уведення мелатоніну призвело до відновлення активності глутатіонпероксидази в печінці алкоголізованих щурів до рівня контрольної групи. Активність глутатіон-S-трансферази залишалася незначно підвищеною (на 15 % вище рівня контролю). Імовірно, що саме внаслідок послаблення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та стимуляції антиоксидантних ферментів вміст відновленого глутатіону за умов уведення мелатоніну практично не відрізнявся від інтактного контролю.

Доведено, що антиоксидантна дія мелатоніну пов'язана зі здатністю його взаємодіяти з низкою вільнорадикальних форм кисню та азоту [1] та посилювати синтез ряду антиоксидантних ферментів [7, 8]. Здатність мелатоніну розчинятися у воді та ліпідах, проникати через мембрани та судинно-тканинні бар'єри, накопичуватися в ядрах клітин, забезпечує його активність у захисті мембранних структур та ДНК від вільнорадикального ушкодження.

Висновок

Завдяки своїм структурно-функціональним особливостям мелатонін є регулятором вільнорадикального гомеостазу на різних рівнях та є потенціальним терапевтичним агентом для комплексного лікування токсичних уражень печінки та при хронічному алкоголізмі.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу мелатоніну на стан про- та антиоксидантних систем нирок щурів за умов інтоксикації етанолом.

Література

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: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 03.00.04. – К., 2005. – 20 с.
3. Криницька І.Я. Стан білкового обміну у щурів за умови гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю і шляхи корекції його порушень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.03.04. – Тернопіль, 2007. – 24 с.
4. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С.М. Дрогвоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков. – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.
5. Разводовский Ю.Е. Алкогольные поражения печени / Ю.Е. Разводовский // Мед. новости. – 2003. – № 7. – С. 66-70.
6. Хафиз А. Регуляция свободнорадикального гомеостаза при хронической алкогольной интоксикации у крыс: автореф. дис. на соиск. уч. степени канд. биол. наук: 03.01.04. – Воронеж, 2012. – 24 с.
7. 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.
8. Tomars-Zapico C. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes / C. Tomars-Zapico, A. Coto-Montes // J. Pineal Res. – 2005. – Vol. 39. – P. 99-104.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Н.В. Давыдова

Резюме. Исследование отдельных показателей глутатионовой системы печени крыс при подострой алкогольной интоксикации выявило снижение содержания восстановленного глутатиона, активности глутатионпероксидазы и увеличение активности глутатион-S-трансферазы. Введение препарата «Вита-мелатонин» на фоне интоксикации этанолом в течение 10 дней в дозе 5 мг/кг предотвращало изменение исследуемых показателей.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, свободнорадикальное окисление, мелатонин, глутатионовая система, печень.

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM OF THE RAT LIVER UNDER THE CONDITIONS OF SUBACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION

N.V. Davydova

Abstract. The investigations of certain parameters of glutathione system in the liver of rats under the conditions of subacute alcohol intoxication revealed a decreased content of reduced glutathione and glutathione peroxidase activity as well as an activation of glutathione-S-transferase activity. An oral administration of "Vita-melatonin" against a background of subacute alcohol intoxication in a dose 5 mg/kg during 10 days prevented the changes of the parameters under study.

Key words: alcohol intoxication, free-radical oxidation, melatonin, glutathione system, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 62-64

Надійшла до редакції 13.03.2014 року

© Н.В. Давидова, 2014

УДК 616-002.78-085:612.017.1

О.І. Доголіч, О.І. Волошин

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ, РІВНЯ КОМОРБІДНОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Встановлено, що у хворих на подагру залежно від стадії її розвитку та вираженості поліморбідного та коморбідного фону прогресують і набувають стійкого порушення цитокінової ланки регуляції хронічного запального процесу. Досягнення клінічної ремісії суглобового синдрому у хворих на подагру та ще знач-

на вираженість дисбалансу про- і протизапальних цитокінів свідчать про патогенетичний «внесок» коморбідних патологічних станів, особливо метаболічного синдрому, в підтримці хронічного запального процесу.

Ключові слова: подагра, коморбідність, цитокіни, лікування.

Вступ. Подагра – це хронічне системне захворювання, що виникає внаслідок порушення пуринового метаболізму та призводить до підвищення рівня сечової кислоти в крові й відкладання натрієвої солі сечової кислоти в тканинах опорно-рухового апарату і внутрішніх органах із розвитком вторинних реактивних запальних змін [5, 7, 12].

В останні десятиріччя у світі відмічається ріст захворюваності на подагру, особливо в цивілізованих країнах [4, 11, 14]. При цьому зазначається, що подагра за останні 50 років набула нових клінічних особливостей: переважні прояви на тлі різних коморбідних станів, що ускладнюють своєчасну діагностику і лікування як подагри, так і взаємозалежних коморбідних процесів [7, 8, 9, 11]. Серед коморбідних з подагрою патологічних станів найбільшу увагу приділяють метаболічному синдрому та гіперурикемії не тільки частим, майже закономірним проявом, але і як одним із важливих причин кардіоваскулярних подій та смертності в цього контингенту хворих [2, 8, 10, 13, 15]. Одними з причин розвитку подагри та її загострень вважають неконтрольоване захоплення осіб деякими ліками з приводу коморбідних захворювань (діуретики, активатори метаболізму, метилксантини, β -блокатори, нікотинова кислота

тощо), а також неправильне харчування, включаючи сучасні види консервацій, БАД тощо [1, 6, 7].

Нестабільні результати лікування хворих на подагру на початкових її етапах спостерігається в недисциплінованих пацієнтів в аспекті дотримання дієти і постійного застосування гіпоурикемічних засобів. Однак із прогресуванням подагри від епізодів гострого подагричного артрити до стійких проявів хронічного подагричного артрити без чи з наявністю тофусних уражень комплайнс пацієнтів щодо дієти та регулярного вживання медикаментів значно зростає, проте ефективність цих заходів бажає кращого [5, 7, 15]. Вважають, що цьому сприяють фонові метаболічні, запальні порушення, зумовлені різними варіантами коморбідних явищ, що носять стійкий, тяжко контрольований характер, зокрема при метаболічному синдромі, віковому нашаруванні первинного остеопорозу [8, 11, 12].

Крім спільних клінічних ознак ураження суглобів, пізніше – внутрішніх органів при подагрі та зазначених коморбідних процесах спільними слід очікувати порушення цитокінової регуляції запальних процесів різного походження [4].

Однак подібні дослідження є поодинокими, суперечливими і не відображають динаміки цих

© О.І. Доголіч, О.І. Волошин, 2014