

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-001.4-008.83:546.172.6

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко,
В.В. Мясоєдов*

Харьковский национальный медицинский университет

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ
ПРИ ВОСПАЛЕНИИ**

Развитие карагиненового воспаления в эксперименте вызывало повышение уровня перекисных продуктов в крови и тканях крыс, что наблюдалось на фоне снижения активности каталазы. Использование синтетического мелатонина препятствовало чрезмерной активации перекисных процессов и восстанавливало активность каталазы во всех исследуемых тканях.

Ключевые слова: *воспаление, перекисное окисление липидов, каталаза, мелатонин.*

Интенсивность свободнорадикальных процессов, в том числе и перекисного окисления липидов (ПОЛ), является одним из наиболее значимых интегральных показателей состояния организма при любых патологических процессах. Патологические процессы происходят на фоне неадекватных реакций со стороны физиологических антиоксидантных систем, лимитирующих свободно-радикальные реакции [1, 2]. Взаимодействие свободных радикалов с липидными компонентами мембран может привести к избыточному накоплению гидроперекисей липидов в клетке, что обуславливает нарушение структурной организации мембран, изменение их физико-химических свойств, ухудшение ионного транспорта и т. п. Активация свободнорадикального окисления и прогрессирующее накопление токсических перекисных продуктов в тканях приводят к нарушению функционирования клеток, разбалансировке процессов регуляции, снижению репарационных возможностей тканей и, как следствие, к развитию необратимых патологичес-

ких процессов, составляющих основу различных заболеваний в отдельных органах и системах организма (воспаление, нарушения иммунного ответа, эндокринные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.) [3].

В настоящее время накоплен богатый экспериментальный и клинический опыт применения различных классов веществ для антиоксидантной коррекции [4, 5]. Применение средств, аналогичных активным молекулам организма (ферментам, гормонам), считается физиологичным для организма и сбалансированно влияет на функционирование жизненно важных систем (иммунной, эндокринной, нервной, кроветворной) [6, 7]. Изучение механизмов развития воспаления, а также разработка его антиоксидантной коррекции позволит улучшить профилактику и более эффективно проводить лечение данной патологии.

Целью настоящей работы было изучение влияния препарата Мелатонин на состояние ПОЛ и активность антиоксидантного фермен-

© М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко, В.В. Мясоєдов, 2013

та каталазы в сыворотке крови и головном мозге крыс в разные сроки развития экспериментального воспаления.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 46 половозрелых беспородных белых крысах-самках массой 180–200 г. Экспериментальное воспаление вызывали инъекцией в подушечку правой задней стопы 0,1 мл 1%-ного раствора карагинена. Крысам опытной группы с первого дня после инъекции перорально вводили синтетический препарат Мелатонин, который является аналогом нейрого르몬а, продуцируемого у позвоночных животных и человека. Препарат вводили в изотоническом растворе натрия хлорида в дозе 2 мг на крысу ежедневно 1 раз в сутки в течение 7 дней. Крысы контрольной группы с экспериментальным воспалением в те же сроки получали 0,5 мл изотонического раствора. Все животные содержались на стандартном рационе вивария. В 1-е, 3-и и 7-е сутки после инъекции карагинена в сыворотке крови и головном мозге крыс определяли содержание продуктов липопероксидации: диеновых конъюгат (ДК) [8] и ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) [9], а также активность антиоксидантного фермента каталазы [10]. Крыс декапитировали под тиопенталовым наркозом. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента [11].

Результаты и их обсуждение. В период возникновения воспаления (1-е сутки) в орга-

низме крыс отмечалась существенная индукция перекисных процессов, на что указывало повышение уровней дериватов липопероксидации. В этот период особенно явно активировалась начальная фаза ПОЛ, о чём свидетельствовало 2–3-кратное увеличение содержания ДК, наиболее выраженное в головном мозге (в 3,4 раза по сравнению с его уровнем у интактных крыс).

Активность каталазы имела тенденцию к повышению, что указывало на чрезмерное напряжение в системах антиоксидантной защиты.

По мере развития воспаления активировалась фаза образования вторичных перекисных продуктов. На 3-и сутки содержание ДК снижалось, а уровень ТБК-АП продолжал нарастать и в этот период наблюдений имел самые высокие значения ($p < 0,001$). Это происходило на фоне достоверного снижения активности каталазы как в сыворотке, так и в головном мозге.

К концу наблюдений (7-е сутки) содержание перекисных продуктов ещё больше снижалось (табл. 1), но и в этот период значения оставались достоверно выше, чем у крыс интактной группы. Сниженной оставалась и активность каталазы, что свидетельствовало об истощении антиоксидантной защиты.

Применение препарата Мелатонин уже на 1-е сутки позволило смягчить изменения в

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ и активность каталазы в сыворотке крови и головном мозге крыс при экспериментальном воспалении ($n=6$; $x \pm Sx$)

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа в сроки исследования, сутки		
		1-е	3-и	7-е
ДК в сыворотке, ммоль/л	3,28±0,36	8,30±0,71 $p < 0,001^*$	5,61±0,54 $p < 0,01^*$	4,26±0,36 $p < 0,05^*$
ДК в головном мозге, ммоль/г	4,36±0,41	14,91±1,24 $p < 0,001^*$	8,46±0,78 $p < 0,01^*$	6,63±0,51 $p < 0,02^*$
ТБК-АП в сыворотке, мкмоль/л	5,62±0,52	7,47±0,62 $p < 0,05^*$	10,90±1,34 $p < 0,01^*$	8,37±0,68 $p < 0,05^*$
ТБК-АП в головном мозге, мкмоль/г	5,26±0,48	7,73±0,84 $p < 0,05^*$	11,52±1,37 $p < 0,001^*$	8,26±0,81 $p < 0,05^*$
Каталаза в сыворотке, усл. ед./л	4,30±0,32	4,47±0,42	2,88±0,24 $p < 0,02^*$	3,31±0,36 $p < 0,05^*$
Каталаза в головном мозге, усл. ед./г	4,53±0,46	3,31±0,36 $p < 0,05^*$	2,81±0,16 $p < 0,05^*$	3,40±0,31 $p < 0,05^*$

Примечание. * Достоверно относительно интактной группы.

активации ПОЛ (табл. 2). Хотя уровни ДК и ТБК-АП в исследуемых тканях и были повышены, но в значительно меньшей степени, чем в тканях крыс контрольной группы (различия достоверны). Активность каталазы была достоверно повышена, что свидетельствовало об усилении компенсаторных механизмов антиоксидантной защиты.

блюдались в головном мозге, что, по-видимому, связано с высоким содержанием липидов как субстратов ПОЛ в нервной ткани. Применение мелатонина эффективно блокировало процессы липопероксидации и обуславливало сохранение активности каталазы. Это подтверждает предположения о возможности влияния на механизмы развития воспаления

Таблица 2. Содержание продуктов ПОЛ и активность каталазы в сыворотке крови и головном мозге крыс, получавших мелатонин ($n=6$; $\bar{x} \pm Sx$)

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа в сроки исследования, сутки		
		1-е	3-и	7-е
ДК в сыворотке, ммоль/л	3,28±0,36	5,97±0,61 p<0,05**	4,07±0,43 p<0,05**	3,15±0,32 p<0,05#
ДК в головном мозге, ммоль/г	4,36±0,41	9,51±1,02 p<0,02* p<0,01#	5,75±0,57 p<0,05* p<0,05#	4,27±0,45 p<0,05#
ТБК-АП в сыворотке, мкмоль/л	5,62±0,52	6,57±0,61	6,80±0,54 p<0,05#	5,28±0,47 p<0,05#
ТБК-АП в головном мозге, мкмоль/г	5,26±0,48	6,57±0,64 p<0,05**	5,89±0,47 p<0,02#	5,05±0,61 p<0,05#
Каталаза в сыворотке, усл. ед./л	4,30±0,32	5,25±0,45 p<0,05*	3,35±0,34 p<0,05*	4,09±0,36
Каталаза в головном мозге, усл. ед./г	4,53±0,46	5,30±0,44	3,44±0,36 p<0,05*	4,62±0,45 p<0,05#

Примечание. * достоверно относительно интактной группы; # достоверно относительно контрольной группы.

В период интенсивного развития воспаления (3-и сутки) содержание перекисных продуктов существенно снижалось и находилось на верхней границе нормы. Все показатели имели достоверные отличия от показателей крыс контрольной группы. Снижение активности каталазы хотя и было достоверным относительно интактных животных, но в меньшей степени, чем относительно контрольных.

К концу исследования (7-е сутки) у крыс, получавших мелатонин, в отличие от животных контрольной группы, отмечалась полная нормализация исследуемых показателей.

Таким образом, развитие воспаления уже с первых часов вызывало существенную активацию перекисных процессов, что приводило к истощению антиоксидантной защиты организма. Наиболее выраженные изменения на-

препаратов антиоксидантного действия. Мелатонин можно рекомендовать к применению для профилактики и лечения воспаления, а также любой патологии, развитие которой обусловлено нарушениями своднорадикальных процессов.

Выводы

Возникновение воспаления в организме вызывало изменения интенсивности процессов ПОЛ, что характеризовалось повышением уровня продуктов пероксидации (диеновых конъюгат и ТБК-активных продуктов) в сыворотке крови и головном мозге на фоне снижения активности антиоксидантного фермента – каталазы. Применение синтетического препарата Мелатонин вызывало полное восстановление активности исследуемого фермента и способствовало нормализации процессов ПОЛ в организме уже на 3-и сутки.

Список литературы

1. Миронов П.И. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа / П.И. Миронов, В.Ф. Альес // Анестезиология. – 2010. – № 4. – С. 1–4.

2. Зозуля Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю.А. Зозуля, В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – М.: Знание-М, 2000. – С. 40–45.
3. Пасечник И.Н. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / И.Н. Пасечник, Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4–7.
4. Михалевич О.Д. Некоторые особенности перекисного окисления липидов и возможности его коррекции / О.Д. Михалевич, Э.Г. Горожанская // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – Т. 16, № 4–6. – С. 393–398.
5. Ohkita M. Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD): the endothelin ETB receptor/ nitric oxide system functions as a protective factor in CKD / M. Ohkita, M. Takaoka, Y.J. Matsumura // Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 109. – P. 7–13.
6. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. – 2004. – № 6 (84). – С. 62–72.
7. Кохатона Т. Патология эндокринной системы / Т. Кохатона. – М., 1998. – С. 365–402.
8. Львовская Е.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский // Вопр. мед. химии. – 1991. – № 2. – С. 37–39.
9. Малоновский диальдегид. Медицинские лабораторные технологии : Справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1999. – С. 100–101.
10. Барабой В.А. Методические особенности исследования перекисного окисления // Перекисное окисление и радиация / В.А. Барабой, В.Э. Орел, И.М. Карнаух. – К.: Наук. думка, 1991. – С. 52–75.
11. Бейли Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли. – М., 1962. – С. 260–275.

М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л.П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко, В.В. М'ясоєдов
ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

Розвиток карагіненового запалення в експерименті викликало підвищення рівня перекисних продуктів у крові і тканинах щурів, що відбувалося на тлі зниження активності каталази. Використання синтетичного мелатоніну запобігало надмірній активації перекисних процесів й відновлювало активність каталази в тканинах.

Ключові слова: запалення, перекисне окиснення ліпідів, каталаза, мелатонін.

М.К. Adeyshvili-Syromiatnikova, L.P. Abramova, Ju.V. Zagoruyko, V.V. Myasoedov
MELATONINE INFLUENCE ON LIPID PEROXIDATION IN INFLAMMATION

Experiment carraginen inflammation on rats has caused increase of peroxidate products level in rat blood and tissue which lowed in background of catalase activity decrease. Synthetic melatonin use prevented excessive peroxide processes activation and recovered catalase activity.

Key words: inflammation, lipid peroxidate, catalase, melatonin.

Поступила 13.09.13