

© Н. В. Давидова, Н. П. Григор'єва

УДК 616. 33/342-002. 44:615. 15-085. 322:582. 725. 4

Н. В. Давидова, Н. П. Григор'єва

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «ВІТА-МЕЛАТОНІН» НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Дана робота є фрагментом НДР «Участь структур головного мозку і ендокринних залоз у формуванні циркадних ритмів та часових організацій фізіологічних функцій органів у ссавців» кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету (номер державної реєстрації 0101U005248).

Вступ. Однією з найбільш широко вживаних в клінічній практиці груп лікарських засобів є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Це обумовлено унікальним поєднанням їх знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних властивостей. Щорічно НПЗП отримують більше 300млн. людей у світі [3]. Хоча побічні ефекти цих препаратів з боку ШКТ були мінімізовані із винайденням селективних інгібіторів ЦОГ-2, НПЗП залишаються нефротоксичними [5]. Спектр нефротоксичних впливів НПЗП включає гострий тубулярний некроз, тубулоінтерстиційний нефрит, некроз сосочків нирки, розвиток хронічної ниркової недостатності [4, 8].

Побічні реакції з боку нирок обумовлені системним неселективним пригніченням синтезу простагландинів, що впливають на регуляцію клубочкової фільтрації та підтримання водно-електролітного балансу [4]. Ушкодження нирок супроводжується посиленням генерації активних форм кисню, що, в першу чергу, призводить до порушення цілісності плазматичної та внутрішньоклітинних мембранних систем [6].

Останнім часом увагу науковців та практичних лікарів привертає клінічне застосування гормону шишкоподібної залози – мелатоніну, який є потужним антиоксидантом і захищає біомолекули від окиснювального ушкодження [1, 5, 7, 8].

Мета дослідження. Вивчити вплив препарату «Віта-мелатонін» на процеси вільнорадикального окиснення біомолекул та стан антиоксидантної системи нирок щурів за умов гастропатії, індукованої НПЗП.

Об'єкт і методи дослідження. Робота проведена на білих нелінійних щурах-самцях масою 150 ± 10 г, які утримувалися за стандартних світлових умов. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург,

1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Тварин розподілено на три групи: 1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини, яким моделювали гастропатію 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, яким впродовж моделювання НПЗП-гастропатії 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 еквівалентну кількість дистильованої води. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-ту добу експерименту. В супернатанті 5%-го гомогенату нирок визначали вміст малонового альдегіду, окисно модифікованих білків, SH-груп, активність каталази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази та глюкозо-6-фосфат дегідрогенази [2]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 з використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Результати досліджень представлені в таблиці.

Результати досліджень та їх обговорення. Нефротоксичний вплив НПЗП пов'язують із двома основними механізмами. НПЗП викликають звуження судин та погіршення ниркового кровотоку з розвитком ішемічних змін внаслідок блокади синтезу ПГ-E2 та простагліцину в нирках. Можливий і прямий нефротоксичний вплив на паренхіму нирок із розвитком інтерстиційного нефриту («анальгетична нефропатія») [4]. Обидва механізми в кінцевому рахунку призводять до посиленої генерації активних форм кисню та ушкодження ними біомолекул [6]. Нирки є надзвичайно чутливими до ушкодження, спричиненого окиснювальним стресом, завдяки наявності великої кількості поліненасичених жирних кислот [7].

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 нирках щурів на 44 та 36% вище рівня контролю відповідно.

Таблиця
Показники прооксидантної та глутатіонової систем нирок щурів за умов НПЗП-гастропатії та введення препарату «Віта-мелатонін» ($M \pm m$; $n=10$)

Умови досліду	Контроль	НПЗП-гастропатія	НПЗП-гастропатія+мелатонін
Малоновий альдегід, мкмоль/г тк	36,8±1,33	52,9±7,55*	36,6±1,57
ОМБ (370нм), ммоль/г білка	2,79±0,230	3,78±0,153*	3,36±0,298
SH групи, мкмоль/г білка	65,1±5,76	49,6±5,37*	59,3±5,52
Каталаза, нмоль/хв • мг тканини	21,9±1,29	18,7±2,24*	20,6±2,35
Супероксид-дисмутаза, од/мг тканини	0,85±0,062	0,64±0,112*	0,89±0,043
Глутатіон пероксидаза, нмоль/хв • мг білка	116,9±5,23	73,1±9,34*	91,3±16,94
Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа, нмоль/хв • мг білка	1,72±0,103	1,48±0,096	1,64±0,061

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

Прийом НПЗП викликав пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту в нирках щурів. Так, активність СОД в нирках щурів була на 24% нижчою в порівнянні з контролем. Активність каталази, яка знешкоджує пероксид водню, утворений супероксиддисмутазою, виявилась на 15% нижче рівня контролю. Зниженою на 38% нижче контролю виявилась і активність глутатіонпероксидази.

Серед неферментативних ланок антиоксидантної системи ключове місце займає тиол-дисульфідна система, представлена сульфгідрильними (-SH) та дисульфідними (-S-S-) групами. Нами

встановлено зниження вмісту SH-груп в нирках з НПЗП-гастропатією на 17% нижче контролю. Зниження вмісту вільних SH-груп, основне місце серед яких належить відновленому глутатіону, імовірно, пов'язано із зниженням активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (на 14% нижче контролю) яка забезпечує утворення відновленого НАДФН для регенерації глутатіону.

Мелатонін – універсальний ендогенний антиоксидант, що захищає від неферментативного вільнорадикального окиснення ДНК, білки, ліпіди, не проявляючи токсичну дію в надлишку [1, 7, 8]. Нами встановлено, що пероральне введення «Віта-мелатоніну» тваринам на фоні НПЗП-гастропатії запобігало зростанню вмісту малонового альдегіду в нирках. Проте вміст ОМБ в гомогенаті нирок щурів залишався вищим рівня контролю на 20%. Мелатонін сприяв нормалізації активності каталази та СОД в нирках тварин за умов введення НПЗП. Введення мелатоніну на фоні НПЗП-гастропатії викликало нормалізацію вмісту вільних SH-груп та активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази, тоді як активність глутатіонпероксидази залишалась нижче контролю на 21%.

Відомо [8], що мелатонін є експресії генів антиоксидантних ферментів. Отримані нами ефекти мелатоніну на стан оксидантно-антиоксидантної системи нирок щурів за умов введення НПЗП можуть бути пов'язані із як безпосереднім знешкодженням ним вільних радикалів, так і активацією ферментів антиоксидантного захисту.

Висновок. Введення препарату «Віта-мелатонін» тваринам на фоні НПЗП-гастропатії запобігає змінам більшості показників про- та антиоксидантної системи нирок щурів, що свідчить про антиоксидантні властивості препарату.

Перспективи подальших досліджень. Підбір найбільш ефективної дози препарату «Віта-мелатонін» та тривалості його введення для корекції показників про- та антиоксидантного стану нирок щурів за умов гастропатії, індукованої НПЗП.

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: спец. 03.00.04 / Н. В. Давидова. – К., 2005. – 181 С.
3. 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.
4. Ejaz P. NSAIDs and kidney / P. Ejaz, K. Bhojani, V. R. Joshi // JAPI. – 2004. – Vol. 52. – P. 632-640.
5. Melatonin reduces oxidative stress induced by chronic exposure of microwave radiation from mobile phones in rat brain / D. Sokolovic, B. Djindjic, J. Nikolic [etal.] // J. Radiat. Res. – 2008. – Vol. 49. – P. 579-586.
6. Ozbek E. Induction of Oxidative Stress in Kidney / E. Ozbek // International Journal of Nephrology. – 2012. – Vol. 1. – P. 1-9.
7. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez, J. C. Mayo, R. M. Sainz [etal.] // J. Pineal Res. – 2007. – Vol. 42. – P. 28-42.
8. 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. 44:615. 15-085. 322:582. 725. 4

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «ВІТА-МЕЛАТОНІН» НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Давидова Н. В., Григор'єва Н. П.

Резюме. Дослідження показників оксидантно-антиоксидантної системи нирок 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, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. 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.

УДК 616. 33/. 342-002. 44-085. 275:616. 15-019

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИТА-МЕЛАТОНИН» НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Давыдова Н. В., Григорьева Н. Ф.

Резюме. Исследования показателей оксидантно-антиоксидантной системы почек крыс с гастропатией, индуцированной НПВП, установили увеличение содержания малонового альдегида и окислительно модифицированных белков на фоне снижения содержания SH-групп и угнетения активностей каталазы, супероксиддисмутази и глутатионпероксидазы. 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.

UDC 616. 33/. 342-002. 44-085. 275:616. 15-019

EffectOf «Vita Melatonin» On The State Of Oxidant-Antioxidative System Of The RatKidneys Under Conditions Of Gastropathy Induced By Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

Davydova N. V., Gryrorieva N. P.

Summary. The investigations of parameters of oxidant-antioxidantsystem of the rats kidneys under condition of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NAIDs) revealed an increase in contentof malonic aldehyde and oxidatively-modified proteins, decrease of SH-groups content, inhibition of catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity. Oral administration of the «Vita-melatonin» againsta background of NAID-gastropathy during 14 days ata dose 5 mg/kg prevented the changes of investigated parameters.

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

Стаття надійшла 25. 07. 2012 р.

Рецензент – проф. Непорада К. С.