

УДК 616.36:616.831.45]:577.15-019

*Е.Л.Ленга, І.Ф.Мещишен***ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ НА ФОНІ РІЗНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕПІФІЗА**Кафедра медичної хімії (зав.- проф. І.Ф.Мещишен)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Дослідження проведені на 168 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях. Встановлено, що інтенсивність окиснювальної модифікації білків у печінці щурів значною мірою визначається функціональ-

ним станом епіфіза, змодельованим режимом освітлення за співвідношенням світла і темряви.

**Ключові слова:** епіфіз, мелатонін, окиснювальна модифікація білків, печінка.

**Вступ.** Останніми роками велика увага приділяється розробці проблем старіння та довголіття, зокрема вивченню ролі функціонального стану епіфіза [2]. Вважається, що не анатомічні зміни, а насамперед, гіпофункція шишкоподібної залози (ШЗ) є причиною зниження продукції мелатоніну (МТ) у людей літнього віку [4]. У дослідженнях, проведених на дрозофілах [6] і мишах [5] встановлено, що уведення мелатоніну затримує процеси старіння, тим самим подовжуючи життя тварин відповідно на 13-33 % та на 5-17 %. Це підтверджують виражені геропротективні властивості зазначеного гормону.

Слід також відзначити, що основною є вільнорадикальна теорія старіння, за якою ушкоджуючими чинниками вважаються активні метаболіти кисню (АМК), мішенями дії для яких є білки, нуклеїнові кислоти та ліпіди мембран. За умов старіння в організмі підсилюються процеси окиснювальної модифікації протеїнів із накопиченням утворених продуктів за рахунок зниження активності протеасом, що беруть участь у селективному руйнуванні модифікованих білків. Доведено, що білки, піддаючись окиснювальній модифікації, є ефективними перекислювачами АМК, а тому є надійним і раннім провісником розвитку патології, пов'язаної з оксидативним стресом [1].

**Мета дослідження.** Вивчити стан окиснювальної модифікації білків за різної функціональної активності епіфіза та вплив на нього мелатоніну.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на 168 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях, масою 180±10 г. Тварин розподілили на групи (по сім тварин у кожній) та впродовж усього експерименту утримували в умовах різної тривалості штучного освітлення (лампами денного світла, інтенсивністю 1500 люкс на рівні дна клітки), тим самим моделюючи різну функціональну активність шишкоподібної залози. Тварин ІА та ІА груп утримували за умов 12 годин світла (з 8.00 до 20.00): 12 годин темряви (з 20.00 до 8.00) – нормофункція ШЗ (12С:12Т); тварин ІБ та ІБ груп утримували за умов цілодобового освітлення – гіпофункція епіфіза (24С:0Т); тварин ІВ та ІВ груп утримували в умовах цілодобової темряви (допускалося вмикання лампи з червоним світлофільтром інтенсивністю не більше 2 люкс, не довше 10 хв/добу) – гіперфункція епіфіза

(0С:24Т). На шостий день від початку експерименту та в наступні п'ять днів тваринам ІА, ІБ та ІВ груп внутрішньошлунково через зонд у ранкові години вводили мелатонін (МТ) ("Sigma", США) у дозі 3 мг/кг/добу. На 11-й день від початку експерименту тварин усіх груп дослідження знеживлювали шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Евтаназію проводили у світлий період доби (з 8.00 до 20.00) кожні чотири години – о 8.00, о 12.00, о 16.00 та о 20.00. Печінку видаляли блоком, готували наважки по 250 мг, які гомогенізували в 4,75 мл трис-НСІ буфера (рН=7,4). 5 % гомогенати центрифугували при 900g упродовж 10 хвилин і в отриманих супернатантах визначали вміст альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) нейтрального характеру [3].

При утриманні та використанні тварин дотримувалися "Загальних принципів експериментів на тваринах", ухвалених І Національним конгресом із біоетики (Київ, 2000).

Отримані експериментальні дані оброблені статистично з використанням непараметричного U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За умов освітлення 12С:12Т – нормофункції епіфіза – у тварин ІА групи вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (АКДНФГ нейтрального характеру) у печінці був максимальним о 12.00 та мінімальним – о 16.00 (табл.).

Уведення тваринам із нормофункцією епіфіза МТ (ІА група) не спричиняло десинхронізації ритму вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру, лише знижувало амплітуду коливань на 25 %. При уведенні МТ (ІА група) вміст АКДНФГ нейтрального характеру достовірно нижчий порівняно з тваринами ІА групи (P<0,01): о 8.00 (на 37,8 %), о 12.00 (на 31,7 %), о 16.00 (на 35,9 %) та о 20.00 (на 29,5 %). Отже, у тварин, котрим вводили МТ, вміст АКДНФГ нейтрального характеру в печінці знижувався порівняно з тваринами контрольної групи в усі години дослідження (найсуттєвіше о 8.00).

У тварин із гіпофункцією епіфіза (ІБ група) виявлено повну інверсію ритму вмісту АКДНФГ нейтрального характеру в печінці (зміщення максимуму на 16.00 та мінімуму на 12.00). При цьому, інтенсивність ОМБ достовірно вища на 40,6 % (о 8.00), у 3 рази (о 16.00) та на 29,6 % (о

Таблиця

**Вміст альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (мкмоль/мг білка) у печінці щурів за різної функціональної активності епіфіза та при уведенні мелатоніну**

Година експерименту	Група дослідження	Умови освітлення (функція епіфіза)		
		12С:12Т (А) (нормофункція)	24С:0Т (Б) (гіпофункція)	0С:24Т (В) (гіперфункція)
8.00	I група	5,71±0,17	8,03±0,13**	5,20±0,13
	II група	3,55±0,14*	8,13±0,16	3,01±0,14*
12.00	I група	7,93±0,18***	7,42±0,20***	4,79±0,17**
	II група	5,42±0,16*/***	4,92±0,16*/***	3,32±0,11*
16.00	I група	3,57±0,21***	10,82±0,18**/***	4,55±0,19**
	II група	2,29±0,14*/***	10,60±0,38*/***	3,92±0,19*/***
20.00	I група	6,24±0,19***	8,09±0,17**/***	4,48±0,17**
	II група	4,41±0,20*/***	5,91±0,16*/***	3,26±0,13*/***

Примітка. \* – показники вірогідні стосовно контролю (I група) за відповідних умов освітлення ( $p < 0,05-0,01$ ); \*\* – показники вірогідні стосовно IA групи ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – показники вірогідні стосовно попередньої години дослідження ( $p < 0,05-0,01$ )

20.00) порівняно з тваринами IA групи ( $P < 0,01$ ). За цих умов експерименту уведення тваринам МТ (ІІБ група) не впливало на конфігурацію кривої ритму вмісту АКДНФГ нейтрального характеру, лише підвищувало амплітуду коливань у тварин ІІБ групи. При уведенні МТ інтенсивність ОМБ достовірно знижена о 12.00 (на 33,7 %) та о 20.00 (на 26,9 %) порівняно з тваринами ІБ групи ( $P < 0,01$ ). Отже, зниження функції епіфіза викликало десинхроноз ритму та достовірне зростання вмісту АКДНФГ нейтрального характеру в печінці порівняно з тваринами IA групи. За цих умов при уведенні МТ найсуттєвіше зниження інтенсивності ОМБ спостерігалось о 12.00 (табл.).

У тварин із гіперфункцією епіфіза (ІВ група) крива ритму вмісту АКДНФГ нейтрального характеру в печінці в часових межах дослідження відзначалася монотонністю змін із зміщенням максимуму на 8.00 й мінімуму на 20.00 та достовірним зниженням інтенсивності ОМБ о 12.00 (на 39,6 %), о 16.00 (на 27,5 %) та о 20.00 (на 28,2 %) порівняно з тваринами IA групи ( $P < 0,01$ ). У тварин ІВ групи, що отримували МТ, виявлено спільну тенденцію змін у часі рівня продуктів ОМБ із тваринами ІІБ групи, а також відзначено достовірне зниження вмісту карбонільних похідних у печінці порівняно з тваринами ІВ групи на 42,1 % – о 8.00, на 30,7 % – о 12.00, на 58 % – о 16.00 та на 27,2 % – о 20.00 (табл.). Отже, за умов гіперфункції епіфіза (ІВ група) вміст АКДНФГ нейтрального характеру в печінці щурів достовірно нижчий на 39,6 % і на 28,2 % порівняно з тваринами IA групи о 12.00 та о 20.00 відповідно. При уведенні тваринам МТ (ІІВ група) рівень продуктів ОМБ у печінці знижувався в усі години дослідження, а найсуттєвіше о 8.00 та о 16.00 порівняно з тваринами ІВ групи ( $P < 0,01$ ).

### Висновки

1. За умов фотоперіоду 24 години світла: 0 годин темряви (змодельованої гіпофункції епіфіза) спостерігається збільшення в супернатанті печінки вмісту альдегід-і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (в 1,3-3 рази); за умов фотоперіоду 0 годин світла: 24 години темряви (змодельованої гіперфункції епіфіза) відзначається зниження вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (на 28-40 %) порівняно з тваринами, які утримувалися за умов 12 годин світла: 12 годин темряви.

2. Внутрішньошлункове уведення мелатоніну (3мг/кг) упродовж п'яти днів за всіх змодельованих фотоперіодів (12 годин світла: 12 годин темряви; 24 години світла: 0 годин темряви; 0 годин світла: 24 години темряви) призводить до зменшення інтенсивності окиснювальної модифікації білків (вміст альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру зменшується на 34-58 %), особливо при гіпофункції епіфіза.

### Література

1. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е.Дубинина, А.В.Пустыгина // Укр. біохім. ж. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5-18.
2. Коркушко О.В. Пинеальная железа: пути коррекции при старении / О.В.Коркушко, В.Х.Хавинсон, В.Б.Шатило. – СПб.: Наука, 2006. – 204 с.
3. Мешишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф.Мешишен // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.
4. Хавинсон В.Х. Механизмы адаптогенного действия пептидных биорегуляторов при ста-

- рени / В.Х.Хавинсон, В.В.Малинин // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 12-14.
5. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA / V.N.Anisimov, N.Yu.Zavarzina, M.A.Zabehinski [et al.] // J. Gerontol. Biol. Sci. – 2001. – Vol. 56. – P. B1-B13.
6. Bonilla E. Extension of life span and stress resistance of *Drosophila melanogaster* by long-term supplementation with melatonin / E.Bonilla, S.Medina-Leendertz S.Diaz // Exp. Gerontol. – 2002. – Vol. 37. – P. 629-638.

### ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС НА ФОНЕ РАЗЛИЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭПИФИЗА

*Э.Л.Ленга, И.Ф.Мещишен*

**Резюме.** Исследования проведены на 168 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах. Установлено, что интенсивность окислительной модификации белков в печени крыс преимущественно определяется функциональным состоянием эпифиза, смоделированным режимом освещения по соотношению света и темноты.

**Ключевые слова:** эпифиз, мелатонин, окислительная модификация белков, печень.

### OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION IN THE RAT LIVER WITH UNDERLYING DIVERSE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE EPIPHYSIS

*E.L.Lenga, I.F.Meshchysheh*

**Abstract.** The experiments have been carried out on 168 albino non-linear sexually mature rats. It has been established the intensity of oxidative protein modification in the rat liver is defined, to a considerable extent, by the functional condition of the epiphysis, simulated light regime of correlated light and darkness.

**Key words:** epiphysis, melatonin, protein oxidative modification, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Р.С.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.191-193

Надійшла до редакції 5.07.2009 року

© Е.Л.Ленга, І.Ф.Мещишен, 2009

УДК 616.12-009.72+616.12-008.313.2]-053.9

<sup>1</sup>*В.Ю.Лішневська, <sup>2</sup>Є.В.Покрова*

### ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І МИГОТЛИВОЮ АРИТМІЄЮ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут геронтології» АМН України, м. Київ

<sup>2</sup>Кіровоградський обласний кардіологічний диспансер

**Резюме.** Обстежено 120 пацієнтів з ІХС і постійною формою фібриляції передсердь (ФП), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Кіровоградському обласному кардіологічному диспансері. Середній вік пацієнтів складав 67±6,1 року. У початковому стані всім пацієнтам проводилося дослідження показників ліпідного обміну, коагулограми, ЕХО-кардіографія і дослідження головного мозку. Для проведення розрахунків і динамічного спостереження за хворими розроблена комп'ютерна база даних.

За наслідками трирічного спостереження за пацієнтами літнього віку з ІХС і ФП, що приймали різні класи анти тромботичних препаратів, у 20,8 % випадків виникли гострі порушення мозкового кровообігу. Прогностичне значення для розвитку церебральних тромбоемболічних ускладнень у групі обстеження мали розмір

лівого передсердя, рівень Д-димерів, фібриногену і С-реактивний білок (СРБ). Критичний рівень показників, прогностично значущих для розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), склав: розмір лівого передсердя > 56 мм, рівень Д-димерів > 0,6 мкг/мл, фібриноген > 3700 мг/л і СРБ > 6,5 мг/л. Виявлені специфічність і чутливість цих показників, а також значущість позитивного і негативного результатів, відношення шансів виникнення ТЕУ. Розроблена методика підрахунку ризику виникнення ТЕУ у кожного пацієнта. Рекомендовано при виборі анти тромботичного препарату ґрунтуватися на рівні Д-димеру, як найбільш значущого показника для ризику виникнення ТЕУ.

**Ключові слова:** фібриляція передсердя, тромбоемболічні ускладнення, літній вік.

© В.Ю.Лішневська, Є.В.Покрова, 2009