

© Н.В. Давидова, Н.П. Григор'єва

УДК 616.33/.342-002.44-085.275:616.15-019

Н.В. Давидова, Н.П. Григор'єва

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ "ВІТА-МЕЛАТОНІН" НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри медичної біології, генетики та гістології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) «Участь структур головного мозку й ендокринних залоз у формуванні циркадних ритмів та часовій організації фізіологічних функцій органів у ссавців» (державна реєстрація № 0109U003912).

**Вступ.** Впродовж другої половини ХХ століття і до теперішнього часу нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з найбільш часто призначуваних груп лікарських засобів [3, 4]. Побічні ефекти НПЗП досить часто відмічаються внаслідок широкого, а нерідко й безконтрольного, їх застосування при різних патологічних станах [3, 5]. Наявність тісного анатомічного і фізіологічного зв'язку між печінкою та кишечником передбачає можливість одночасного ураження цих органів, що має назву гепатогастроентерального синдрому. Пошкодження гепатоцитів, як правило, супроводжується посиленням генерації активних форм кисню, що, в першу чергу, призводить до порушення цілісності плазматичної та внутрішньоклітинних мембранних систем [5, 6]. Тому актуальним є пошук нових гепатопротекторних препаратів, які б завдяки своїм антиоксидантним властивостям запобігали гепатотоксичній дії НПЗП. Значний інтерес в цьому плані становить мелатонін, який є одним з найпотужніших ендогенних антиоксидантів [6, 7].

**Метою роботи** було дослідити вплив препарату «Віта-мелатонін» на процеси вільнорадикального

окиснення біомолекул та стан антиоксидантної системи печінки щурів за умов ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони, викликаного НПЗП.

**Об'єкт і методи дослідження.** Робота проведена на білих нелінійних щурах-самцях масою 150±10 г, які утримувалися за стандартних світлових умов. Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986). Тварин розподілено на три групи: 1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини, яким моделювали ЕВУ гастродуоденальної зони 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 з ЕВУ, яким 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 еквіоб'ємну кількість дистильованої води. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-ту добу експерименту. В супернатанті 5%-го гомогенату печінки визначали вміст маломолекулового альдегіду, окисно модифікованих білків, SH-груп, активність каталази та супероксиддисмутази (СОД) [2]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 з використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Результати досліджень представлені в таблиці.

Таблиця

**Показники оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони та введення препарату «Віта-мелатонін» (M±m; n=10)**

Показники	Умови досліджу	Контроль	ЕВУ	ЕВУ + мелатонін
Маломолекулового альдегіду, мкмоль/г тканини		29,08 ± 2,542	40,85 ± 2,820*	25,89 ± 2,270
Окисно модифікованих білків, ммоль/г білка		2,05 ± 0,189	2,801 ± 0,135*	2,30 ± 0,389
SH групи, мкмоль/г білка		71,21 ± 6,860	83,32 ± 8,651*	71,75 ± 7,998
Супероксиддисмутаза, од/мг тканини		0,849 ± 0,063	0,642 ± 0,112*	0,893 ± 0,043
Каталаза, нмоль/хв • мг тканини		38,24 ± 2,915	24,54 ± 2,288*	33,46 ± 2,349*

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

**Результати досліджень та їх обговорення.** Гепатотоксичний вплив НПЗП пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (основний механізм їх лікувального ефекту), що порушує функціональний

стан печінки [3]. Крім того, печінка грає провідну роль у біотрансформації НПЗП переважно цитохром Р-450-залежними мікросомальними ферментами, що супроводжується утворенням їх токсичних

метаболітів [6]. 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 печінці щурів на 41 та 37% вище рівня контролю відповідно.

Антиоксидантна система має ферментативну та неферментативну ланки, які беруть безпосередню участь у інактивації вільних радикалів та пероксидів. Встановлено, що НПЗП-індукована гастропатія супроводжувалась пригніченням активності ферментів першої лінії антиоксидантного захисту. Так, активність СОД в печінці щурів була на 24% нижчою в порівнянні з контролем. Активність каталази, яка знешкоджує пероксид водню, утворений супероксиддисмутазою, виявилась на 36% нижче рівня контролю.

Однією з неферментативних ланок антиоксидантної системи є тиол-дисульфідна система, представлена сульфгідрильними (-SH) та дисульфідними (-S-S-) групами. Нами встановлено зростання вмісту SH-груп в печінці щурів з НПЗП-гастропатією на 17% вище контролю. Це свідчить про компенсаторне зростання буферної ємності антиоксидантної системи на фоні пригнічення ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Мелатонін – універсальний ендогенний антиоксидант, захисна дія якого може проявлятися в

будь-якій клітині живого організму та по відношенню до всіх клітинних структур [1]. Поряд із високою антиоксидантною активністю, яка перевищує ефект глутатіону, токоферолу та манітолу, мелатонін майже не має токсичного впливу та побічних ефектів [1, 8]. Нами встановлено, що пероральне введення "Віта-мелатоніну" тваринам з ЕВУ запобігало зростанню вмісту малонового альдегіду та ОМБ в гомогенаті печінки щурів. Поряд із цим, мелатонін сприяв нормалізації активності супероксиддисмутази. Активність каталази печінки тварин з ЕВУ залишалась нижче рівня контролю на 14%.

Антиоксидантний ефект мелатоніну пов'язаний як з його прямою антирадикальною активністю, так і непрямою дією, завдяки обмеженню генерації АФК в мітохондріях [7]. Крім того, мелатонін здатний активувати транскрипцію генів, відповідальних за синтез антиоксидантних ферментів [8, 9].

**Висновок.** Введення препарату "Віта-мелатонін" тваринам на фоні ЕВУ гастродуоденальної зони, викликаного НПЗП, сприяє нормалізації показників про- та антиоксидантної системи печінки щурів, що свідчить про антиоксидантні та гепатопротекторні властивості препарату.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення стану оксидантно-антиоксидантної системи нирок щурів за умов ЕВУ викликаного прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

### 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 : 03.00.04 «Біохімія». - К., 2005. - 181 с.
3. Евсеев М.А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные точки пересечения / М.А. Евсеев // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т.15, № 26. - С. 2029-2036.
4. 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.
5. Побічні ефекти терапії ревматоїдного артриту: погляд на проблему / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Штефюк [та ін.] // Український терапевтичний журнал. - 2010. - № 3. - С. 90-100.
6. Шуба Н.М. Гепатотоксичность НПВП: существует ли реальная угроза? / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова // Український ревматологічний журнал. - 2009. - Т.35, №1. - С. 33-39.
7. Melatonin reduces oxidative stress induced by chronic exposure of microwave radiation from mobile phones in rat brain / D. Sokolovic, B. Djindjic, J. Nikolic [et al.] // J. Radiat. Res. - 2008. - Vol. 49. - P. 579-586.
8. 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.
9. Tomar's-Zapico C. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidant enzymes / C. Tomar's-Zapico, A. Coto-Montes // J. Pineal Res. - 2005. - Vol.39. - P. 99-104.

УДК 616.33/342-002.44-085.275:616.15-019

### ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА "ВИТА-МЕЛАТОНИН" НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Давыдова Н.В., Григорьева Н.Ф.

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

УДК 616.33/342-002.44-085.275:616.15-019

### **ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ "ВІТА-МЕЛАТОНІН" НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

**Давидова Н.В., Григор'єва Н.П.**

**Резюме.** Дослідження показників оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов гастропатії, викликані НПЗП, встановили зростання вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків на фоні зниження вмісту SH-груп та пригнічення активності каталази та супероксиддисмутази. 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.

UDC 616.33/342-002.44-085.275:616.15-019

### **Effect "Vita Melatonin" On The State Of Oxidant-Antioxidative System Of The Rat Liver Under Conditions Of Gastropathy Induced By Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs**

**Davydova N.V., Gryrorieva N.P.**

**Summary.** The investigations of parameters of oxidant-antioxidant system of the rats liver under condition of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NAIDs) revealed an increase in content of malonic aldehyde and oxidatively-modified proteins, decrease of SH-groups content, inhibition of catalase and superoxide dismutase activity. Oral administration of the "Vita-melatonin" against a background of NAID-gastropathy during 14 days at a dose 5 mg/kg prevented the changes of investigated parameters.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, melatonin, free-radical oxidation, antioxidant system.

Стаття надійшла 15.09.2011 р.