

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

Н.В. Давидова, І.Ф. Мецишен

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ВИКЛИКАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Дослідження показників глутатіонової системи в печінці щурів за умов НПЗП-гастропатії показало збільшення вмісту відновленого глутатіону та дисбаланс активності ферментів його обміну (активацію глутатіонпероксидази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, пригнічення активності глутатіон-S-трансферази). Уведення препарату "Віта-мелатонін" на тлі

моделювання НПЗП-гастропатії впродовж 14 діб у дозі 5 мг/кг запобігало зміні досліджуваних показників.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, мелатонін, вільнорадикальне окиснення, глутатіонова система.

Вступ. Лікарські ураження печінки, в тому числі й внаслідок прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є однією із серйозних проблем сучасної гепатології. Ушкодження печінки на тлі прийому НПЗП коливаються від безсимптомних форм до фульмінативного гепатиту, який призводить до загибелі хворого [4]. Встановлено, що в основі гепатотоксичності НПЗП лежить активація вільнорадикального окиснення біомолекул [3, 4].

В останні роки вивчення ефектів мелатоніну, нейрогормону шишкоподібної залози, привертає увагу багатьох учених. Одним із провідних механізмів дії мелатоніну є його антиоксидантний ефект [8, 9]. Мелатонін є універсальним антиоксидантом, який здатний проникати через всі біологічні бар'єри та наявний в усіх клітинних структурах [7].

Мета дослідження. Дослідити вплив препарату «Віта-мелатонін» у дозі 5 мг/кг маси тіла на показники глутатіонової системи печінки щурів за умов гастропатії, індукованої нестероїдними протизапальними препаратами.

Матеріал і методи. Робота проведена на білих нелінійних щурах-самцях масою 150±10 г, які утримувалися за стандартних світлових умов. Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986). Тварин розподілено на три групи: 1-а – інтактні тварини; 2-а – тварини, яким моделювали НПЗП-індуковану гастропатію шляхом перорального уведення суміші індометацину (3 мг/кг), ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) та 10 % медичної жовчі (1мл/100г) упродовж 14 діб поряд із дозованим обмеженням харчового раціону; 3-я – тварини, яким на тлі моделювання НПЗП-гастропатії вводили препарат „Віта-мелатонін” (Київський вітамінний завод) щоденно о 20.00 внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг маси тіла. Перша та друга групи тварин у цей час отримували еквіоб'ємну кількість дистильованої води. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-у добу експерименту. У пост'ядерному супернатанті 5 % гомогенату печінки визначали вміст малонового

альдегіду, окисно модифікованих білків, відновленого глутатіону (GSH), активності глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (GST), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) [2]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 із використанням стандартних методів варіаційної статистики: розрахунок середніх значень (M), похибки середніх значень (m), t -критерію Стьюдента. Вірогідною вважали різницю при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. НПЗП, які з хімічної точки зору є вкрай неоднорідною групою лікарських препаратів, мають подібний терапевтичний ефект та однотипні побічні дії. Раніше вважалось, що основною ланкою патогенезу гепатотоксичності НПЗП є інгібування синтезу простагландинів, що, у свою чергу, призводить до порушення функціонального стану печінки. Останнім часом встановлено, що в процесі метаболізму НПЗП цитохромом P-450 утворюються похідні, які здатні порушувати процеси окиснювального фосфорилування, що призводить до генерації активних форм кисню та активації вільнорадикального окиснення біомолекул [3, 4]. Результатом цього є дезорганізація мембран та загибель гепатоцитів. Не виключено, що токсичний вплив мають і нативні НПЗП.

Підтвердженням посилення вільнорадикального ушкодження біомолекул є зростання вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків у печінці щурів із НПЗП-гастропатією на 41 та 37 % вище рівня контролю відповідно (табл.).

Глутатіонзалежні ферменти, такі, як глутатіонпероксидаза та глутатіон-S-трансфераза, є ключовими в механізмах захисту клітин від екзогенних та ендогенних токсичних сполук та вільних радикалів [1]. Нами встановлено зростання активності ГП на 35 % вище рівня контролю. Тривала висока активність ГП можлива лише за умови підтримання оптимального рівня внутрішньоклітинного GSH, який виконує роль не лише субстрату реакцій, але й фактора, необхідного для постійного відновлення розміщених у каталітичному центрі ферменту селенольних груп, що окиснюються в реакції [5]. Нами встановлено, що

Таблиця

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

Умови дослід-ду	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	Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа, нмоль/хв*мг білка
Контроль	29,1±2,54	2,09±0,189	6,94±0,419	104,5±11,86	169,8 ±7,87	3,52±0,516
НПЗП-гастропатія	40,9±2,82*	2,80±0,427*	8,08±0,224*	141,4±8,43*	148,5±14,17*	5,67±0,937*
НПЗП-гастропатія+мелатонін	25,9±2,27	2,30±0,389	6,82±0,890	99,6±6,67	158,3± 6,75	4,64±0,324*

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

за умов НПЗП-гастропатії вміст GSH у печінці щурів перевищував контроль на 17 %. Активність Г6ФДГ, ключового ферменту пентозофосфатного шляху, який постачає відновлений НАДФН для відновлення глутатіону, у печінці за умов НПЗП-гастропатії різко зростала і була на 61 % вище рівня контролю. Імовірно, за рахунок високої активності цього ферменту підтримувався належний рівень GSH та активності ГП. Активність GST у печінці тварин із НПЗП-гастропатією була на 13 % нижче рівня контролю.

Мелатонін – універсальний ендогенний антиоксидант, який за своїм ефектом не поступається таким потужним антиоксидантам, як глутатіон, манітол та токоферол [8, 9]. Нами встановлено, що уведення «Віта-мелатоніну» на тлі моделювання НПЗП-гастропатії впродовж 14 діб запобігало зростанню вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків у печінці щурів. Поряд із цим, уведення мелатоніну сприяло нормалізації вмісту GSH та активностей ГП та GST. Активність Г6ФДГ печінки щурів знизилася порівняно з нелікованими тваринами, проте залишалася на 32 % вище рівня контролю.

Нормалізуючий вплив мелатоніну на показники прооксидантного стану та глутатіонової системи печінки щурів, імовірно, пов'язаний із його здатністю перехоплювати вільні радикали завдяки наявності в складі індольного кільця [7, 8]. Мелатонін здатний зв'язувати іони металів із змінною валентністю, які проявляють прооксидантну дію [8]. Є дані, що окрім прямого антиоксидантного ефекту мелатонін діє як вторинний антиоксидант, стимулюючи експресію генів антиоксидантних ферментів [7].

Висновок

Пероральне уведення «Віта-мелатоніну» в дозі 5 мг/кг маси впродовж 14 діб на тлі моделювання гастропатії, викликаній нестероїдними протизапальними препаратами, у щурів викликало виражений антиоксидантний ефект, зменшуючи інтенсивність вільнорадикального окиснення

біомолекул та нормалізуючи показники глутатіонової системи печінки щурів.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу мелатоніну на стан про- та антиоксидантних системи нирок за умов НПЗП-гастропатії.

Література

1. Активність глутатіонзалежних ферментів паріетальних клітин та гепатоцитів за умов розвитку експериментального атрофічного гастриту / Л.М. Гайда, О.В. Дробінська, М.О. Тимошенко [та ін.] // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 144-148.
2. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: 03.00.04. – К., 2005. – 181с.
3. Евсеев М.А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные точки пересечения / М.А. Евсеев // Рус. мед. ж. – 2007. – Т. 15, № 26. – С. 75-79.
4. Жолобова Е.С. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии / Е.С. Жолобова, О.Ю. Конопелько, З.В. Гешева // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 154-160.
5. Искра Р.Я. Стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи в різних органах і тканинах щурів за дії наноаквацитрату хрому / Р.Я. Искра // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 2011. – № 3. – С. 28-33.
6. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения / И.Г. Пахомова // Consilium medicum. – 2009. – № 2. – С. 71-76.
7. Jaworek J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas / J. Jaworek, T. Brzozowski, S.J. Konturek // J. Pineal Res. – 2005. – Vol. 38, № 2. – P. 73-83.
8. Kiarostami V. Protective effect of melatonin against multistress condition induced lipid peroxidation via measurement of gastric mucosal

lesion and plasma malondialdehyde levels in rats / V. Kiarostami, L. Samini, M. Ghazi-Khansari // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 46, № 12. – P. 7527-7531.

9. Pereira R.S. Regression of an esophageal ulcer using a dietary supplement containing melatonin / R.S. Pereira // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 40. – P. 355-356.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГАСТРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Н.В. Давыдова, И.Ф. Мещишен

Резюме. Исследования показателей глутатионовой системы в печени крыс при НПВП-гастропатии показали повышение содержания восстановленного глутатиона и дисбаланс активности ферментов его обмена (активацию глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, и снижение активности глутатион-S-трансферазы). Введение препарата «Вита-мелатонин» на фоне моделирования НПВП-гастропатии в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг предотвращало изменения исследуемых показателей.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мелатонин, свободнорадикальное окисление, глутатионовая система.

THE INFLUENCE OF «VITA-MELATONIN» ON THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM OF THE RAT LIVER UNDER THE CONDITIONS OF GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

N.V. Davydova, I. F. Meshchysheh

Abstract. Investigations of the parameters of the glutathione system in the liver of rats under the conditions of gastropathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NAIDs) revealed an increased level of reduced glutathione, an imbalance of the activity enzymes of its metabolism (an activation of glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase, a depression of the glutathione-S-transferase activity). An oral administration of the “Vita-melatonin” agent against a background of NAIDs-gastropathy in a dose 5 mg/kg during 14 diurnal periods prevented changes of the parameters under study

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs, melatonin, free-radical oxidation, glutathione system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 35-37

Надійшла до редакції 24.04.2012 року

© Н.В. Давыдова, И.Ф. Мещишен, 2012

УДК 616.311.4-002-085.246.2

М.І. Дутка, С.І. Трифаненко, Н.Б. Кузник

ЭФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ СОРБЦІЙНОЇ ДІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ОДОНТОГЕННИХ АДЕНОАБСЦЕСІВ ПІДЩЕЛЕПОВОЇ ДІЛЯНКИ ПОРІВНЯНО З ТРАДИЦІЙНИМ ЛІКУВАННЯМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі наведені дані щодо особливостей перебігу гнійно-запальних ускладнень щелепно-лицьової ділянки. Проведено пошук нових і актуальних методів лікування осіб із одонтогенними аденоабсцесами зокрема. Доведено клінічну ефективність застосу-

вання препаратів на основі сорбентів порівняно з традиційним лікуванням.

Ключові слова: аденоабсцес, сорбент, лізетокс, полісорб, дренавання.

Вступ. Лікування гострих гнійно-запальних процесів щелепно-лицьової ділянки залишається актуальною проблемою хірургічної стоматології. У переважній більшості (92,8 %) причиною виникнення гострих запальних процесів щелепно-лицьової ділянки є одонтогенна інфекція [4].

Недостатньо розробленим залишається питання ефективної профілактики і лікування локалізованих гнійно-запальних процесів порожнини рота та їх ускладнень, які виникають після видавлення зуба, особливо альвеоліту. В останні десятиліття відмічений ріст частоти та тяжкості ускла-

© М.І. Дутка, С.І. Трифаненко, Н.Б. Кузник, 2012