

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

Н.В. Давидова, І.Ф. Мешишен

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ „ВІТА-МЕЛАТОНІН” НА СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Дослідження процесів вільнорадикального окиснення біомолекул у крові щурів при експериментальному виразкоутворенні показало збільшення вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків, дисбаланс активності антиоксидантних ферментів.

Уведення препарату "Віта-мелатонін" на фоні моделювання виразкової хвороби впродовж 14 діб у дозі 5 мг / кг запобігало зміні досліджуваних показників.

Ключові слова: виразкова хвороба, мелатонін, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система.

Вступ. У зв'язку з широкою розповсюдженістю, рецидивним перебігом та наявністю тяжких ускладнень, проблема виразкової хвороби залишається однією з найбільш актуальних у сучасній медицині [2, 4]. Активація вільнорадикального окиснення біомолекул та виснаження антиоксидантної системи є універсальним механізмом ушкодження та загибелі поривно-ямкового епітелію слизової оболонки гастродуоденальної зони [6, 8].

В останні роки суттєво зріс інтерес до мелатоніну – нейрогормону шишкоподібної залози, який є одним із найпотужніших ендогенних антиоксидантів. У літературі є ряд підтверджень позитивного впливу мелатоніну на стан про- та антиоксидантної систем за умов виразкоутворення [3, 5, 6, 7, 10]. Проте дози мелатоніну, використані для лікування, є достатньо високими та різняться в широких межах.

Мета дослідження. Дослідити вплив препарату «Віта-мелатонін» у дозі 5 мг/кг маси тіла на процеси вільнорадикального окиснення біомолекул та стан антиоксидантної системи крові щурів за умов ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони.

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 по 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 ЕВУ гастродуоденальної зони шляхом перорального введення 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 з ЕВУ, яким 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 еквів'ємну кількість дистильованої води. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-у добу експерименту. У плазмі

крові визначали вміст окисно модифікованих білків, активність церулоплазміну; у гемолізаті еритроцитів визначали вміст малонового альдегіду, глутатіону відновленого, активності каталази, глутатіонпероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [1]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 з 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.

Тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) є одним з найбільш частих ульцерогенних факторів [4]. Гастротоксична дія НПЗП пов'язана зі зниженням синтезу простагландинів, наслідком чого є зменшення секреції бікарбонатів, вазоконстрикція, зменшення кровообігу, зростання міграції нейтрофілів у слизовій оболонці шлунка. Це призводить до порушення мікроциркуляції, стазу, ішемії та генерації активних форм кисню [4, 8].

Нами встановлено, що моделювання ЕВУ гастродуоденальної зони призводило до посилення вільнорадикального ушкодження біомолекул, про що свідчить зростання вмісту малонового альдегіду в крові на 54 % та окисно модифікованих білків плазми крові на 72 % порівняно з контролем.

Інтенсивність перебігу вільнорадикальних реакцій у тканинах значною мірою визначається активністю функціонування системи антиоксидантного захисту. За умов ЕВУ нами встановлено зниження вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах щурів на 24 % нижче рівня контролю. Це може бути пов'язано з посиленням його використання глутатіонпероксидазою, активність якої в еритроцитах перевищувала контроль на 30 %. Проте зниження рівня відновленого глутатіону виявилось незначним, імовірно, внаслідок активності ключового ферменту пентозофосфатного шляху глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (на 97 %), який постачає відновлений НАДФН для відновлення глутатіону. Активність церулоплазміну плазми крові щурів із ЕВУ перевищувала конт-

Таблиця

**Показники оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів за умов ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони та уведення препарату «Віта-мелатонін»
($M \pm m$; $n=10$)**

Показники	Умови досліджу	Контроль	ЕВУ	ЕВУ + мелатонін
Малоновый альдегід, нмоль/мл еритро.		9,94±0,622	15,33±1,449*	8,84±0,519
Окисно модифіковані білки, ммоль/г білка		0,782±0,029	1,346±0,084*	0,811±0,057
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл крові		1,163±0,075	0,880±0,039*	1,027±0,070
Церулоплазмін, мг/л плазми		123,6±9,83	196,2±14,36*	159,7±10,84*
Каталаза, мкмоль/хв×л крові		17,77±0,863	19,60±0,880	18,04±1,137
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв×г Нб		114,8±6,99	149,0±6,28*	125,7±9,28
Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа, мкмоль НАДФН/хв×г Нб		3,95±0,257	7,77±0,541*	5,27±0,201*

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

роль на 59 %. Активність каталази еритроцитів вірогідно не відрізнялась від контролю.

Мелатонін – потужний універсальний ендогенний антиоксидант, наявний в усіх клітинних структурах, включаючи ядро [5]. За антиоксидантним ефектом мелатонін не поступається таким потужним антиоксидантам, як глутатіон, манітол, токоферол [6, 9]. Нами встановлено, що уведення «Віта-мелатоніну» на фоні моделювання ЕВУ впродовж 14 діб супроводжувалося нормалізацією вмісту малонового альдегіду в еритроцитах та окисно модифікованих білків у плазмі крові щурів. Поряд із цим, уведення мелатоніну сприяло й нормалізації вмісту відновленого глутатіону еритроцитів та активності антиоксидантних ферментів крові щурів з ЕВУ: активність церулоплазміну та глутатіонпероксидази вірогідно не відрізнялися від контролю, а активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів перевищувала контроль на 33 %. Антиоксидантний ефект мелатоніну, імовірно, пов'язаний із здатністю перехоплювати вільні радикали завдяки наявності в його складі індольного кільця [6], а також впливом на експресію генів, що відповідають за синтез антиоксидантних ферментів [5, 7].

Висновок

Пероральне уведення «Віта-мелатоніну» в дозі 5 мг/кг маси впродовж 14 діб на фоні моделювання ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони у щурів викликало виражений антиоксидантний ефект, зменшуючи інтенсивність вільнорадикального окиснення біомолекул та нормалізуючи активності антиоксидантних ферментів крові тварин.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу мелатоніну на стан про- та антиоксидантних системи печінки та слизової оболонки шлунка щурів за умов гастропатії, викликані застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів.

Література

1. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: автореф. дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: 03.00.04/ Давидова Наталія Валентинівна; Інститут геронтології академії медичних наук України – К., 2005. – 21 с.
2. Лечение НПВП-гастропатии у пациентов с ревматическими болезнями пожилого возраста / В.В. Цурко, И.В. Егоров, П.А. Семенов [и др.] // Клин. геронтол. – 2010. – № 3. – С. 40-44.
3. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.К. Малиновская, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт [и др.] // Клин. мед. – 2006. – № 1. – С. 5-11.
4. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения / И.Г. Пахомова // Consilium medicum. – 2009. – № 2. – С. 71-76.
5. 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.
6. 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.
7. Melatonin protects against piroxicam-induced gastric ulceration/ D.Bandyopadhyay, G. Ghosh, A. Bandyopadhyay [et al.] // J. Pineal Res. – 2004. – Vol. 36, №3. – P. 195-203.
8. Naito Y. Prevention of indomethacin-induced gastric mucosal injury in Helicobacter pylori-negative healthy volunteers: a comparison study rebamipide / Y. Naito, S. Iinuma, N. Yagi // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 34-40.

9. Neurally-mediated and neurally-independent beneficial actions of melatonin in the gastrointestinal tract / R.J. Reiter, D-X. Tan, J.C. Mayo [et. al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 54, № 4. – P. 113-125.
10. 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 ПРЕПАРАТА "ВИТА-МЕЛАТОНИН" НА СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Н.В. Давыдова, И.Ф. Мещишен

Резюме. Исследование процессов свободнорадикального окисления биомолекул в крови крыс при экспериментальном язвообразовании показало увеличение содержания малонового альдегида и окислительно модифицированных белков, дисбаланс активностей антиоксидантных ферментов. Введение препарата "Вита-мелатонин" на фоне моделирования язвенной болезни в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг предотвращало изменение исследуемых показателей.

Ключевые слова: язвенная болезнь, мелатонин, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система.

THE INFLUENCE OF «VITA-MELATONIN» ON THE STATE OF THE PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE RAT BLOOD UNDER CONDITIONS OF AN EROSIIVE-ULCEROUS LESION OF THE GASTRODUODENAL ZONE

N.V. Davydova, I.F. Meshchyshen

Abstract. An investigations of the processes of free radical oxidation of biomolecules in the blood of rats under conditions of an experimental ulcer formation has revealed an increase of the content of malonic aldehyde and oxidatively modified proteins, an imbalance of the activity of antioxidant enzymes. The introduction of the "Vita-melatonin" drug against a background of simulating peptic ulcer in a dose of 5 mg/kg prevented a changes of the indices under study.

Key words: peptic ulcer, melatonin, free-radical oxidation, antioxidant system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 123-125

Надійшла до редакції 7.09.2011 року

© Н.В. Давыдова, І.Ф. Мещишен, 2012

**Науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**«Фармакологія, фізіологія і патологія нирок»
присвячена пам'яті професора
Пахмурного Б.А. та професора
Іванова Ю.І.**

**18-19 жовтня 2012 року
м. Чернівці**

Адреса оргкомітету:

Буковинський державний медичний університет МОЗ України
Театральна площа, 2,
м. Чернівці, 58002
тел. (03722) 3-52-62; (068) 551-22-68