

УДК 616.36-099-005.4-008.663-092:577.124:612.014.44
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.54

Н.В. Давидова, Н.П. Григор'єва

СТАН ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ТЕМНОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Дослідження показників оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів при підгострій алкогольної інтоксикації та її поєднанні з темною депривацією встановили зростання вмісту малонового альдегіду та окисно-модифікованих білків на 41 % та 26 % відповідно, поряд із зниженням активностей каталази та супероксиддисмутази (на 30 % та 17 %). Пероральне введення препарату "Віта-мелатонін" на фоні

моделювання алкогольної інтоксикації, поєднаної із темною депривацією, у дозі 5 мг/кг упродовж семи діб запобігало зростанню вмісту малонового альдегіду та нормалізувало активність каталази в печінці щурів.

Ключові слова: алкогольна інтоксикація, мелатонін, антиоксидантна система, печінка, каталаза, супероксиддисмутаза.

Вступ. На сьогодні в Україні та багатьох країнах світу надзвичайно актуальною є проблема зростаючого поширення алкоголізму серед населення. Масштаби та темпи поширення алкоголізму в нашій країні є такими, що ставлять під загрозу фізичне й моральне здоров'я населення [1, 4].

Посилення вільнорадикальних процесів і розвиток окисного стресу є одним із патогенетичних ланок токсичного впливу етанолу на організм [2, 7, 8]. Вільні радикали вступають у реакції з поліненасиченими жирними кислотами, білками, нуклеїновими кислотами, що призводить до необоротних молекулярних змін у гепатоцитах. Запобігання цитотоксичній дії активних форм кисню здійснюють компоненти системи антиоксидантного захисту, які за хімічною природою можуть бути як високомолекулярними ферментами, так і низькомолекулярними сполуками різної хімічної структури [2, 7].

Освітлення – один із найважливіших екологічних факторів, що зумовлює інформаційну взаємодію організму з навколишнім середовищем. Функціональні системи, що відповідають за формування адаптаційної відповіді організму на зміну освітлення, обов'язково включають компоненти нейроендокринної системи [1]. Коректування гормонального профілю у відповідь на зміну фоторежиму призводить до зсуву про- та антиоксидантної рівноваги органів та тканин і, як наслідок, зміни чутливості організму до різноманітних токсинів, у тому числі й етанолу [5]. Для дослідження ролі світла як фактора токсикорезистентності використовують змінений фотоперіод, зокрема із моделюванням темної депривації [9]. Дослідженнями доведено, що навіть освітлення в 100 лк повністю пригнічує продукцію мелатоніну епіфізом, а цілодобове освітлення призводить до нівелювання формування нічного піку його секреції та розвитку гіпопінеалізму. За умов цілодобового освітлення виникають порушення ліпідного спектра крові, синтезу та секреції ряду гормонів, зокрема щитоподібної залози,

зниження рівня кортизону та підвищення кортикостерону, підвищення подразливості та збудливості [1].

Отже, для сучасної медицини пошук препаратів, що мають антиоксидантну активність та здатні корегувати порушення стану про-антиоксидантної рівноваги при алкогольній інтоксикації та зміненого фотоперіоду, залишається актуальним.

В останні роки велика увага приділяється вивченню біологічних ефектів гормону шишкоподібної залози – мелатоніну, який крім широкого спектра фізіологічних впливів на організм (контроль циркадіанних і сезонних ритмів, антигонадотропна, імуностимулювальна, антипухлинна, антиішемічна та гіпоглікемічна дії), має потужні антиоксидантні властивості [1, 8, 10].

Мета дослідження. Встановити вплив екзогенного мелатоніну на стан показників про- та антиоксидантної системи печінки щурів за умов підгострій алкогольної інтоксикації та темної депривації.

Матеріал і методи. Досліди проводили на 16 білих щурах-самцях масою 180-230 г, яких утримували за стандартних умов віварію. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Тварин розподілено на групи: **1-ша група** – контроль (інтактні тварини); **2-га група** – тварини, яким викликали підгостру алкогольну інтоксикацію шляхом внутрішньошлункового введення 40% етанолу в дозі 7 мл/кг маси впродовж семи діб [3]; **3-тя група** – тварини, яким моделювали підгостру алкогольну інтоксикацію на фоні темної депривації, яку викликали шляхом утримання тварин за умов постійного штучного освітлення лампами денного світла інтенсивністю 1500 люкс (24С:0Т); **4-та група** – тварини, яким

упродовж моделювання алкогольної інтоксикації та темної депривації, внутрішньошлунково вводили препарат "Віта мелатонін" (Київський вітамінний завод) у дозі 5 мг/кг маси. Тварини 1-ї та 2-ї групи знаходились за умов природного освітлення (12С:12Т) у період осіннього рівнодення.

Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. У пост'ядерному супернатанті 5 % гомогенатів печінки визначали вміст малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків (ОМБ), активність каталази та супероксиддисмутази (СОД) [2]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 з використанням непараметричних методів варіаційної статистики: розрахунок середніх значень (М), похибки середніх значень (m), U-критерію Уїлкоксона. Вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Накопичення ацетальдегіду, проміжного продукту біотрансформації етилового спирту в печінці за умов його надходження в організм, призводить до зміни окисно-відновного потенціалу за рахунок утворення надлишку НАДН. Зростання співвідношення $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ є однією з причин зниження активності НАД-залежних дегідрогеназ і гальмування, пов'язаних із цим окиснювальних реакцій [6]. Крім того, ацетальдегід може опосередковано стимулювати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та розвиток оксидативного стресу [7]. Інтенсифікація процесів ПОЛ за умов алкогольної інтоксикації призводить до порушення цілісності мембран гепатоцитів та їх руйнування. Фактори зовнішнього середовища (зміна інтенсивності та тривалості освітлення, довжина фотоперіоду), а також токсичні речовини, прооксиданти, впливають на стан окиснювальних процесів в організмі тварин та людини [5]. Відомо, що вміст продуктів ПОЛ і активність деяких антиоксидантів залежать від інтенсивності освітлення та довжини фотоперіоду: надходження в організм токсичних сполук різко пригнічує антиоксидантну систему і підвищує вміст продуктів ПОЛ і окисно-модифікованих білків у органах експериментальних тварин [5].

Про посилення ПОЛ за умов підгострої алкогольної інтоксикації можна непрямим шляхом судити за вмістом одного з кінцевих продуктів - малонового альдегіду. Згідно з отриманими ре-

зультатами (табл.), за умов підгострої алкогольної інтоксикації, а також за умов підгострої алкогольної інтоксикації, проведеної на фоні темної депривації впродовж семи днів, у печінці щурів спостерігалось зростання вмісту малонового альдегіду на 90% та 41% відповідно вище рівня контрольної групи. Посилення процесів вільнорадикального окиснення в печінці алкоголь-інтоксованих щурів та поєднання його з темною депривацією підтверджувалося й зростанням вмісту окисно-модифікованих білків печінки щурів на 51% та 26 % відповідно вище рівня контролю.

Активність вільнорадикального окиснення біомолекул у тканинах значною мірою залежить від активності ферментів антиоксидантного захисту, ключовими серед яких вважають каталазу та супероксиддисмутазу (СОД) [10]. Встановлено, що підгостра алкогольна інтоксикація та її поєднання з темною депривацією супроводжувалась зниженням активності каталази в печінці щурів на 59 % та 30 % нижче рівня контролю. Поряд із цим спостерігалось й незначне зниження активності СОД печінки – на 15 % та 17 % нижче рівня контролю відповідно. У разі надходження етилового спирту в організм каталаза виконує не тільки антиоксидантну функцію, але й бере участь у його знешкодженні. Так, у пероксисомах каталаза використовує ендogenous пероксид для окиснення етанолу до ацетальдегіду. Причому швидкість окиснення значною мірою залежить від швидкості генерації H_2O_2 . Виявлене в експерименті зниження активності каталази та СОД може свідчити про виснаження антиоксидантної системи захисту гепатоцитів.

Нами встановлено, що введення препарату "Віта-мелатонін" у дозі 5 мг/кг упродовж семи діб тваринам із алкогольною інтоксикацією у поєднанні з темною депривацією запобігало вірогідній зміні вмісту малонового альдегіду в печінці щурів порівняно з показниками контрольної групи та сприяло зниженню вмісту окисно-модифікованих білків, який, однак, залишався на 21 % вищим рівня контролю. Уведення мелатоніну тваринам, яким одночасно викликали підгостру алкогольну інтоксикацію на фоні темної депривації, сприяло й нормалізації активності каталази в печінці щурів, тоді як активність СОД, лі-

Таблиця

Показники оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації, темної депривації та введення препарату «Віта-мелатонін» ($M \pm m$; $n=4$)

Умови досліджу	Малоновий альдегід, мкмоль/г тк.	ОМБ (370 нм), ммоль/г білка	Каталаза, нмоль/хв•мг тканини	Супероксиддисмутаза, од/мг тканини
Контроль	28,0±3,52	0,400±0,0398	48,4±2,92	1,45±0,074
Етанол	53,3±8,33*	0,603±0,1006*	28,3±7,75*	1,23±0,109*
Етанол + світло	39,6±3,85*	0,507±0,0052*	34,0±2,97*	1,21±0,104*
Етанол + світло + мелатонін	24,87±7,11	0,315±0,0246*	44,2±3,44	1,29±0,159

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

кованих мелатоніном тварин, вірогідно не відрізнялась від рівня тварин, які його не отримували.

Висновок

Отже, на фоні підгострої алкогольної інтоксикації, поєднаної із темною депривацією, введення «Віта-мелатоніну» впродовж семи діб у дозі 5 мг/кг запобігало вірогідній зміні вмісту малонового альдегіду та активності каталази в печінці тварин і сприяло тенденції до нормалізації вмісту окисно-модифікованих білків й активності СОД у печінці щурів. З огляду на вищезазначене, екзогенний мелатонін можна розглядати як потенційний засіб корекції порушень про- та антиоксидантної рівноваги при підгострій алкогольній інтоксикації за умов темної депривації.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення показників глутатіонової системи печінки щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації в поєднанні з темною депривацією та введення мелатоніну.

Література

1. Анисимов В.Н. Мелатонин, роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. – СПб.: Система, 2007. – 40 с.
2. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня кандидата мед. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / Н.В. Давидова. – К., 2005. – 21 с.
3. Дроговоз С.М. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазм-

литической, холелитазной и гепатопротектарной активности новых лекарственных средств / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

4. Єщенко А.В. Алкоголь у підлітковому віці – медична й соціальна проблема/ А.В. Єщенко // Мед.-соц. пробл. семьи. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 25-29.
5. Котельникова С.В. Влияние режима освещенности и интенсивности перекисного окисления липидов в норме и при кадмиевой интоксикации / С.В. Котельникова, А.В. Котельников, Л.Д. Теплый // Эксперим. физиол., морфол. и медицина. – 2014. – № 3 (48). – С. 55-62.
6. Лелевич В.В. Патохимические эффекты прерывистой алкогольной интоксикации у крыс / В.В. Лелевич // Ж. Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2015. – № 2. – С. 101-105.
7. Хафиз А. Регуляция свободнорадикального гомеостаза при хронической алкогольной интоксикации у крыс: автореф. дис. на соиск. уч. степени канд. биол. наук: спец. 03.01.04 «Биохимия» / А. Хафиз. – Воронеж, 2012. – 24 с.
8. Macdonald I.O. Effects of chronic ethanol administration on body weight, reduced glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) levels and glutathione-S-transferase activity (GST) in rats / I.O. Macdonald, O.J. Olusola, U.A. Osai-gbovo // New York Science Journal. – 2010. – № 3 (4). – P. 39-47.
9. Consequences of exposure to light at night on the pancreatic islet circadian clock and function in rats / J. Qian, G.D. Block, C.S. Colwell [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62 (10). – P. 3469-3478.
10. 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.

СОСТОЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ И ВВЕДЕНИИ МЕЛАТОНИНА

Н.В. Давыдова, Н.Ф. Григорьева

Резюме. Исследование показателей оксидантно-антиоксидантной системы печени крыс при подострой алкогольной интоксикации и ее сочетании с темновой депривацией установило рост содержания малонового альдегида и окислительно-модифицированных белков на 41 % та 26 % соответственно, вместе со снижением активностей каталазы и супероксиддисмутазы (на 30 % та 17 %). Пероральное введение препарата "Вита-мелатонин" на фоне моделирования алкогольной интоксикации, сочетанной с темновой депривацией, в дозе 5 мг/кг в течение семи дней предотвращало рост содержания малонового альдегида и нормализовало активность каталазы в печени крыс.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, мелатонин, антиоксидантная система, печень, каталаза, супероксиддисмутаза.

EFFECT "VITA MELATONIN" ON THE STATE OF CERTAIN PARAMETERS OF OXIDANT-ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF THE RAT LIVER UNDER CONDITIONS OF SUBACUTE ALCOHOL INTOXICATION

N.V. Davydova, N.P. Gryrorieva

Abstract. The study of parameters of oxidant-antioxidant system of the rats liver and blood under condition of subacute alcohol intoxication and its combination with darkness deprivation revealed an increase in content of malonic aldehyde and oxidatively-modified proteins by 41 % and 26 % respectively above the control level along with the decrease of catalase and superoxide dismutase activity (by 30 % and 17 %). Oral administration of the "Vita-melatonin" at a dose of 5 mg/kg against a background of subacute alcohol intoxication and darkness deprivation prevented the rise of malonic aldehyde level and normalized catalase activity in the liver of rats.

Key words: alcohol intoxication, melatonin, antioxidant system, liver, catalase, superoxide dismutase.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chemivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 44-46

Надійшла до редакції 12.05.2017 року