

УДК: 616.36:577.1:599.323.4]-085.2-019

Н.В. Давидова

ВПЛИВ ДАЛАРГІНУ НА ВМІСТ ВІДНОВЛЕНОГО ГЛУТАТІОНУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПАТОЛОГІЙ

Кафедра медичної хімії (науковий керівник – к.б.н. Н.П. Григор'єва)
Буковинської державної медичної академії

N. V. Davydova

THE LEVEL OF REDUCED GLUTATHIONE IN RATS' LIVER UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PATHOLOGIES

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

В експериментах на нелінійних самцях білих щурів вивчали вміст відновленого глутатіону в печінці за умов норми та експериментальних моделей гострого перитоніту та остеоартрозу. Встановлено достовірне зниження рівня відновленого глутатіону в печінці за даних патологій. Показана можливість корекції вмісту відновленого глутатіону в печінці щурів введенням даларгіну за експериментального перитоніту та ербісолу – за остеоартрозу.

Ключові слова: перитоніт, остеоартроз, щури, відновлений глутатіон.

Вступ. Окиснювальний стрес є основою патогенезу більшості захворювань, що призводить до активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран і окиснювальної модифікації білків та нуклеїнових кислот [2,16,17]. Описана активація процесів ПОЛ при ерозивно-виразковому ураженні гастро-дуоденальної зони, хронічному гепатиті, опіковій травмі, хронічному холециститі, неспецифічних захворюваннях легень тощо [5,9,15]. Нами, як моделі окиснювального стресу, обрано гострий перитоніт та остеоартроз.

Одним із механізмів пригнічення згубної дії активних форм кисню (АФК) є наявність у тканинах фізіологічної антиоксидантної системи (АО-системи). Глутатіон і ферменти його обміну відіграють ключову роль у захисті клітин та внутрішнього середовища від реакційноздатних інтермедіантів кисню, що утворюються при пероксидному стресі [6].

Мета дослідження. З'ясувати зміни вмісту відновленого глутатіону у печінці щурів за даних патологій та можливість його корекції.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проводили на білих безпорідних щурах масою 160 ± 5 г, вирощених за умов віварію та на стандартному харчовому раціоні. Експериментальну модель гострого перитоніту відтворювали шляхом введення в черевну порожнину 1 мл 30%-ної калової зависі [11]. Експериментальну модель первинного остеоартрозу викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення папаїну з розрахунку 1 мг на 100 г маси

тварини чотирикратно один раз на 4 доби [13]. Як коригувальні засоби використовували нові вітчизняні препарати: при гострому перитоніті – даларгін (вводили у вигляді 0,005%-ного розчину в стегнову вену із розрахунку 500 мкг/кг маси тварини щоденно [4]); при остеоартрозі – ербісол (вводили внутрішньом'язово по 0.04 мл/кг впродовж 12 днів). У центрифугаті гомогенату печінки після осадження ядер (600 г) визначали вміст модифікованих білків [7] та відновленого глутатіону [6]. Результати виражали в ммоль/г та мкмоль/г тканини відповідно. Отримані результати оброблені статистично [10].

Результати дослідження та їх обговорення. Патологічні процеси, що вивчалися, є експериментальними моделями окиснювального стресу і супроводжуються активацією пероксидного окиснення ліпідів. Так, Дячук І.А. та Бенедикт В.В. [3] встановили найбільше зростання продуктів ПОЛ у стінці тонкої кишки собак через 24 год з часу моделювання перитоніту (рівень малонового альдегіду в 4 рази перевищував значення контролю). Через 48 год від початку експерименту його вміст залишався таким самим, як і через 24-год перитоніту.

Білозецька-Сміян С.І. [14] встановила зростання вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у сироватці крові хворих на первинний остеоартроз.

Активні форми кисню згубно діють не лише на ліпіди мембран, а й на білки, викликаючи їх окиснювальну модифікацію [16,17]. Але відомості про ступінь окиснювальної модифікації білків за патологій, що супроводжуються окиснювальним стресом, обмежені.

У знешкодженні активних форм кисню за окиснювального стресу важливе місце посідають відновлений глутатіон та ферменти його обміну.

Нами встановлено, що за експериментального перитоніту та остеоартрозу вміст відновленого глутатіону у печінці щурів достовірно знижується (табл.1,2) Так, за гострого перитоніту рівень GSH у печінці поступово знижується на першу добу експерименту – на 17%, на другу добу – на 27% порівняно з контрольною групою. При моделі остеоартрозу рівень відновленого глутатіону у печінці щурів виявився на 25,3% нижче контролю.

Дані патологічні стани супроводжуються активацією вільнорадикальних окиснювальних процесів в організмі. Внаслідок надмірного утворення АФК має місце посилене використання GSH у печінці в процесі їх утилізації, а також можливе пригнічення його синтезу.

Таблиця 1

Вміст відновленого глутатіону у печінці щурів за умов експериментального перитоніту та введення даларгіну, мкмоль/г, ($x \pm 5x$, $n=4$)

Термін Умови досліджу	I доба	II доба	III доба	IV доба
Контроль	9,4±0,90	9,4±0,90	9,4±0,90	9,4±0,90
Інтактні+даларгін	10,81±0,43	8,87±0,28	8,79±0,14	9,29±0,14
Перитоніт	7,78±0,14*	6,87±0,14*	7,88±0,28*	8,48±0,28
Перитоніт+даларгін	9,39±0,14	10,30±0,28	9,17±0,14	9,49±0,15

Примітка: * – вірогідність різниць контрольної та дослідних груп тварин за досліджуваним показником

Таблиця 2

Вміст відновленого глутатіону у печінці щурів за умов експериментального остеоартрозу та введення ербісолу, мкмоль/г, ($x \pm 5x$, $n=4$)

Умови досліджу	Контроль	Остеоартроз	Остеоартроз + ербісол
Вміст відновленого глутатіону	9,4±0,90	7,02±0,50*	8,57±0,65

Примітка: * – вірогідність різниць контрольної та дослідних груп тварин за досліджуваним показником

Зниження вмісту відновленого глутатіону за окиснювального стресу пов'язано з посиленням його використання ферментами глутатіонової системи. Так, за експериментального перитоніту Польовий В.П. [11] в реактивній фазі спостерігав підвищення активності глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази у крові ворітної вени, а в токсичній фазі – пригнічення їх активності. Папайнова модель остеоартрозу призвела до підвищення активності глутатіонпероксидази в печінці щурів у 2,3 раза. Активність глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у печінці щурів за даних умов експерименту знижувалася [8].

Пригнічення синтезу відновленого глутатіону в печінці щурів під час окиснювального стресу може бути пов'язано з активацією окиснювальної модифікації білків за даних патологій. Так, нами показано, що за експериментального перитоніту вміст модифікованих білків у печінці щурів зріс у 2,3 раза порівняно з тваринами контрольної групи (табл. 3).

Даларгін – це синтетичний аналог ендogenous регуляторного пептиду лейцин-енкефаліну. Спектр фізіологічної активності даларгіну досить широкий і відображує багатогранність функцій ендogenous регуляторних пептидів, спрямованих на підтримання гомеостазу. Даний препарат використовується при виразковій хворобі, гострому панкреатиті, виразковому коліті, опіках тощо.

Введення даларгіну тваринам з експериментальним перитонітом нормалізувало вміст відновленого глутатіону в печінці щурів в усі терміни експерименту

(табл. 1). можливо, за рахунок активації його синтезу. Це опосередковано може бути пов'язано з тим, що введення даларгіну на фоні експериментального перитоніту призводить до зниження вмісту модифікованих білків у печінці (табл. 3).

Таблиця 3

Ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у печінці щурів за експериментального перитоніту та введенні даларгіну, ммоль/г, ($\bar{x} \pm 5x$, n=4)

Умови досліджу	Контроль	Інтактні + даларгін	Перитоніт	Перитоніт – даларгін
Ступінь ОМБ	0,59±0,04	0,50±0,06	1,34±0,08*	0,88±0,08*

Примітка: * – вірогідність різниць контрольної та дослідних груп тварин за досліджуваним показником

Даларгін прискорює процеси регенерації у тканинах, що супроводжуються активацією анаболічних процесів, у тому числі процесів біосинтезу білків та пептидів [12]. Підвищуючи рівень відновленого глутатіону у печінці щурів за експериментального перитоніту, даларгін проявляє антиоксидантну дію. Пояснення, який саме механізм забезпечує цей ефект даларгіну, потребує подальших експериментальних досліджень.

При введенні розчину ербісолу тваринам з експериментальним остеоартрозом впродовж 12 днів спостерігалось збільшення вмісту відновленого глутатіону до рівня тварин контрольної групи (табл. 2).

Ербісол володіє імуномодулюючою, гепатопротекторною і репаративною діями [1]. Це зумовлено вмістом низькомолекулярних біологічно активних пептидів, які активують імунну систему, що сприяє швидшому відновленню пошкоджених клітинних структур. Ербісол стимулює неспецифічний та активує специфічний імунітет, індукує синтез інтерферону, фактора некрозу пухлин, має протизапальну дію.

Висновки.

1. За експериментальних патологій, які супроводжуються активацією окиснювальних процесів (гострий перитоніт, остеоартроз), вміст відновленого глутатіону у печінці щурів знижується.

2. Чотириденне введення даларгіну за умов експериментального перитоніту призвело до підвищення вмісту відновленого глутатіону у печінці щурів до показників тварин контрольної групи.

3. Ербісол нормалізує рівень відновленого глутатіону у печінці щурів за експериментальної моделі остеоартрозу.

- Література.** 1. Боднар П.М., Лопушенко Н.І. Клінічна оцінка ефективності препарату "Ербісол" при цукровому діабеті // *Ендокринологія.*- 1997.- Т. 2, № 2.- С. 35-39. 2. Владимирцов Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М.: Наука, 1972.- 252 с. 3. Дячук И.А., Бенедикт В.В. Интенсивность перекисного окисления липидов в стенке тонкой кишки при перитоните и ее коррекция // *Хирургия.*- 1994.- № 3.- С. 21-24. 4. Колотилов М.М., Розенфельд Л.Г., Губський Ю.І. Фармакологічні властивості та клінічне застосування даларгіну // *Фармакол. ж.*- 1995.- № 3.- С. 39-46. 5. Короткина Р.Н., Фомченков Е.П., Бабкина Н.В. и др. Антиоксидантное действие даларгина на печень в условиях острого холестаза в эксперименте // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.*- 1990.- № 4.- С. 42-43. 6. Меццишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. ... Дис. д-ра биол.наук: 03.00.04 / Киевск. НИИ фармакол. и токсикол. МЗ Украины.- К., 1991.- 37 с. 7. Меццишен И.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // *Бук. мед. вісник.*- 1998.- Т.2, N 1.- С. 156-158. 8. Меццишен И.Ф., Давиденко І.С., Малкович Н.М. Пилок квітковий як профілактичний засіб медикаментозного враження шлунка та печінки нестероїдними протизапальними препаратами в умовах експериментального моделювання остеоартрозу // *Гастроентерологія.*- Дніпропетровськ, 1999.- С. 152-156. 9. Ославська Т.Н., Попов О.Г., Набханюк В.К. Вміст сульфгідрильних груп і відновленого глутатіону в різних структурах головного мозку при опікових ураженнях // *Одеський мед. ж.*- 1998.- № 5.- С. 24-27. 10. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.*- 1960.- N. 4.- С. 66-77. 11. Польовий В.П. Антиоксидантна терапія при експериментальному розлитому перитоніті // *Бук. мед. вісник.*- 1999.- Т.3, № 3-4.- С. 141-143. 12. Синовець Н.Л. Антиоксидантні ефекти комплексного застосування даларгіну за умов гострого експериментального перитоніту у щурів // *Одеський мед. ж.*- 1998.- № 4.- С. 9-12. 13. Хлябич Г.Н., Смирнова Т.Ю., Васюков С.Е. Мукосад .. эффективное средство в лечении артрозов // *Вестн. травмат. и ортопед.*- 1997.- №4. С. 27-30. 14. Швед Н.И., Белозецкая-Смяян С.И. Коррекция эмпосипином нарушений перекисного окисления липидов у больных деформирующим остеоартрозом // *Врач. дело.*- 1991.- № 10.- С. 101-103. 15. Яремій І.М., Григор'єва Н.П., Меццишен И.Ф. Вплив настойки арніки гірської на стан пероксидного окислення ліпідів та захисної глутатіонової системи печінки щурів за умов експериментального токсичного гепатиту // *Укр. біохім. ж.*- 1998.- 70, N 2.- С. 86-90. 16. Li P.F., Fang Y.Z., Lu X. Oxidative modification of bovine erythrocyte superoxide dismutase by hydrogen peroxide and ascorbate Fe (III) // *Biochem. Mol. Biol. Int.*- 1993.- V.29, N 5.- P. 929-937. 17. Oliver C.N., Bong-Whan Ahn, Moerman E.J. et al. Age-related changes in oxidised proteins // *J. Biol. Chem.*- 1987.- V.262, N 12.- P. 5488-5491.