

І. І. Заморський, В. М. Драчук, О. М. Горошко
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

ВПЛИВ АДЕМЕТІОНІНУ НА СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ЩУРІВ ПРИ ГЛІЦЕРОЛОВІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

В експерименті вивчено вплив адеметіоніну (гептрал) на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу в нирках та крові щурів за умов моделювання гліцеролової (рабдоміолітичної) гострої ниркової недостатності. Встановлено, що внутрішньочеревне введення адеметіоніну в дозі 20 мг/кг маси тіла тварин нормалізує баланс прооксидантно-антиоксидантних показників, що проявляється зменшенням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та білків, збільшенням активності каталази і глутатіонпероксидази, а також збільшенням вмісту церулоплазміну до рівня показників у контрольних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра ниркова недостатність, адеметіонін, ліпідна та білкова пероксидація, антиоксидантні ферменти, церулоплазмін.

ВСТУП. Незважаючи на успіхи, досягнуті в лікуванні та діагностиці гострої ниркової недостатності (ГНН), це захворювання потребує подальших досліджень, оскільки смертність при ГНН є високою [3]. Наразі здійснюється пошук нових засобів, що мають нефропротекторні властивості. Нашу увагу привернув гепатопротектор із протизапальною та антидепресивною активністю – адеметіонін (гептрал). S-аденозилметіонін є сірковмісним метаболітом метіоніну, який утворюється у печінці з метіоніну й аденозину в кількості до 8 г/добу та відіграє важливу роль у реакціях трансметилування, транссульфування і амінопропілювання. Препарат не тільки поповнює нестачу адеметіоніну в організмі, а й стимулює його продукування в різних органах, перш за все в печінці, головному і спинному мозку [11, 12].

Адеметіонін збільшує вміст глутаміну в печінці, у сироватці крові підвищує вміст цистеїну і таурину та знижує вміст метіоніну, нормалізує різні метаболічні реакції. Крім того, адеметіонін бере участь у процесах амінопропілювання як попередник поліамінів, зокрема путресцину та спермідину, що входять у структуру рибосом і є стимуляторами регенерації клітин та проліферації гепатоцитів. Він проявляє холеретичну і холекінетичну дію, має протизапальні, анагетичні, хондропротекторні,

дезінтоксикаційні, регенеруючі, антиоксидантні, антифібринолітичні, нейропротекторні (антидепресивні) властивості [1, 4, 9]. Незважаючи на широке використання і значну доказову базу, дію адеметіоніну на функцію нирок як за умов норми, так і при ГНН мало вивчено, що обмежує коло його застосування в медичній практиці.

Метою роботи було вивчити вплив адеметіоніну на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу в нирках та плазмі крові за умов експериментальної ГНН.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на білих безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 120–180 г, які перебували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та їжі. Тварин поділили на три групи (n=7): 1-ша – контрольна; 2-га – тварини з гліцероловою нефропатією; 3-тя – тварини, яким було введено адеметіонін. Гліцеролову нефропатію відтворювали шляхом введення щурам внутрішньом'язово 50 % розчину гліцеролу в дозі 10 мл/кг [10]. Адеметіонін (гептрал, виробник "Abbott SpA", Італія) вводили в дозі 20 мг/кг одноразово внутрішньочеревно через 40 хв після моделювання ГНН. На 24 год після моделювання ГНН здійснювали забір крові та тканин після декапітації тварин під легким ефірним наркозом.

© І. І. Заморський, В. М. Драчук, О. М. Горошко, 2015.

У кірковій речовині нирок та плазмі крові визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою [8], активність каталази (КТ) оцінювали за реакцією з молібдатом амонію [6], глутатіонпероксидази (ГП) – за кількістю відновленого глутатіону спектрофотометрично [2]. Для визначення церулоплазміну (ЦП) використовували реакцію окиснення фенілендіаміну з участю ЦП та подальше визначення величини оптичної густини [5]. Вміст продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) визначали у тканині нирок за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням гідразонів характерного спектра поглинання [7].

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistica 6.0 з використанням параметричного t-критерію Стюдента. Статистично достовірними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження показали, що застосування адеметіоніну значно покращує стан прооксидантно-антиоксидантного балансу в нирках при ГНН за рахунок пригнічення ліпідної і білкової пероксидації та нормалізації активності антиоксидантної системи (табл.). Так, при використанні адеметіоніну зменшувався вміст МДА в тканині нирок, порівняно з ГНН без застосування адеметіоніну, на 21 % ($p \leq 0,05$), а в крові – на 15 %. У групі щурів з модельною патологією спостерігали компенсаторне зниження активності каталази в плазмі крові та тканині нирок, у

групі лікованих адеметіоніном тварин показник активності КТ збільшувався на 9 % ($p \leq 0,001$), а в тканині нирок – на 19 % ($p \leq 0,001$). На 24 год розвитку ГНН відзначали пригнічення активності ферменту ГП у плазмі крові та тканині нирок. Введення препарату нормалізувало активність цього ферменту в крові на 19 % ($p \leq 0,05$), а в тканині нирок – на 23 % ($p \leq 0,05$) до рівня показників у контрольних тварин.

Також при одноразовому введенні дослідженого препарату спостерігали достовірне збільшення ЦП у плазмі крові, порівняно з нелікованими тваринами, на 24 % ($p \leq 0,05$) до рівня показників контролю. Водночас введення препарату зменшувало вміст продуктів ОМБ у тканині нирок і плазмі крові, порівняно з контролем, відповідно, на 41 % ($p \leq 0,001$) та 8,5 % ($p \leq 0,001$).

ВИСНОВКИ. 1. При експериментальній гліцероловій ГНН відзначають активацію процесів ліпідної та білкової пероксидації як у крові, так і в тканині нирок.

2. Застосування адеметіоніну нормалізує стан прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі тварин з гліцероловою моделлю ГНН, зменшуючи не тільки активність ліпідної пероксидації, але й процеси вільнорадикального окиснення білків на тлі нормалізації активності різних ланок антиоксидантної системи організму тварин. Отримані нами результати вказують на перспективність включення в комплексну терапію ГНН похідного сірковмісних амінокислот – адеметіоніну.

Таблиця – Вплив адеметіоніну на пероксидне окиснення ліпідів і білків та антиоксидантну систему в нирках і крові щурів після одноразового введення ($M \pm m$, $n=7$)

Показник	Контроль	ГНН	ГНН+адеметіонін 20 мг/кг
Вміст МДА у тканині нирок, мкмоль/мг білка	31,90±2,37	47,43±2,67 $p_1 \leq 0,01$	37,32±1,22 $p_2 \leq 0,05$
Вміст МДА в еритроцитах крові, мкмоль/л	19,81±0,67	25,25±1,45 $p_1 \leq 0,05$	21,61±0,79
Вміст ОМБ у тканині нирок, ммоль/г	11,23±0,38	24,97±0,62 $p_1 \leq 0,001$	14,83±0,33 $p_2 \leq 0,001$
Вміст ОМБ у плазмі крові, ммоль/г	0,98±0,02	1,06±0,01 $p_1 \leq 0,01$	0,97±0,01 $p_2 \leq 0,001$
Активність КТ у тканині нирок, мкмоль/(хв×мг) білка	8,42±0,52	5,77±0,17 $p_1 \leq 0,01$	6,88±0,09 $p_2 \leq 0,001$
Активність КТ у плазмі крові, мкмоль H_2O_2 /(хв×л)	27,21±0,06	24,77±0,06 $p_1 \leq 0,001$	26,98±0,13 $p_2 \leq 0,001$
Активність ГП у тканині нирок, мкмоль/(хв×мг) білка	170,92±11,21	136,64±10,53	168,38±5,33 $p_2 \leq 0,05$
Активність ГП у плазмі крові, мкмоль/(хв×мг) білка	64,45±4,78	47,97±4,74 $p_1 \leq 0,05$	57,36±2,88
Вміст ЦП у плазмі крові, мг/л	139,69±1,26	97,75±2,14 $p_1 \leq 0,001$	121,50±1,75 $p_2 \leq 0,001$

Примітка. p_1 – показник достовірності порівняно з даними контролю, p_2 – показник достовірності порівняно з даними ГНН.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буеверов А. О. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты / А. О. Буеверов // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 16–20.
2. Геруш І. В. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настійки ехінацеї пурпурової / І. В. Геруш, І. Ф. Мещишен // Вісн. проблем біохімії та медицини. – 1998. – № 7. – С. 10–15.
3. Ермоленко В. М. Острая почечная недостаточность : руководство / В. М. Ермоленко, А. Ю. Николаев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 40–49.
4. Ермолова Ю. В. Гептрал при поражении печени в критическом состоянии / Ю. В. Ермолова // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 4. – С. 81–82.
5. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Белорусь, 1982. – С. 290.
6. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
7. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) / І. Ф. Мещишен // Буковин. мед. вісн. – 1998. – 2, № 1. – С. 156–158.
8. Стальная Л. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Л. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Юрьев К. Л. Гептрал (адеметионин) – гепатопротектор и антидепрессант / К. Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 1. – С. 61–69.
10. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях : метод. рек. ДФЦ України / [С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін.]. – К., 2009. – С. 9–10.
11. Validated HPLC-FI method for the analysis of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine biomarkers in human blood / С. Albu, S. C. Litescu, G. L. Radu, H. Y. Aboul-Enein // J. Fluoresc. – 2013. – 23, № 3. – P. 381–386.
12. Lin H. S-Adenosylmethionine-dependent alkylation reactions: when are radical reactions used / H. Lin // Bioorg. Chem. – 2011. – 39, № 5. – P. 161–170.

И. И. Заморский, В. М. Драчук, А. М. Горошко

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

ВЛИЯНИЕ АДЕМЕТИОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА У КРЫС ПРИ ГЛИЦЕРОЛОВОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме

В эксперименте изучено влияние адеметионина (гептрал) на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса в почках и крови крыс в условиях моделирования глицероловой (рабдомиолитической) острой почечной недостаточности. Установлено, что внутрибрюшное введение адеметионина в дозе 20 мг/кг массы тела животных нормализует баланс прооксидантно-антиоксидантных показателей, что проявляется уменьшением интенсивности пероксидного окисления липидов и белков, увеличением активности каталазы и глутатионпероксидазы, а также увеличением содержания церулоплазмينا до уровня показателей у контрольных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая почечная недостаточность, адеметионин, липидная и белковая пероксидация, антиоксидантные ферменты, церулоплазмин.

THE INFLUENCE OF ADEMATIONINE ON THE STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN RATS WITH GLYCEROL-INDUCED ACUTE KIDNEY FAILURE

Summary

The influence of ademetionine (heptal) on the state of prooxidant-antioxidant balance in rats' kidneys and blood under the conditions of glycerol (rhabdomyolytic) acute renal failure was studied in the experiment. It is established, that intraperitoneal ademetionine injection in the dose of 20 mg/kg of the body weight normalizes the prooxidant-antioxidant balance indices, which manifested by a decrease of lipid and protein peroxidation intensity, increase catalase and glutathione peroxidase activity and increase of the ceruloplasmin level down to the indices of the control animals.

KEY WORDS: acute kidney insufficiency, ademetionine, lipid and protein peroxidation, antioxidant enzymes, ceruloplasmin.

Отримано 25.05.15

Адреса для листування: В. М. Драчук, вул. Немирівська, 1А, кв. 44, Чернівці, Україна, e-mail: vira.drachuck@yandex.ua.