

Министерство образования Республики Беларусь
Белорусский государственный университет
Национальная академия наук Беларуси
Институт биофизики и клеточной инженерии

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ, МЕМБРАННЫЕ
И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОСИСТЕМ**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ДЕСЯТЫЙ СЪЕЗД БЕЛОРУССКОГО ОБЩЕСТВЕННОГО
ОБЪЕДИНЕНИЯ ФОТОБИОЛОГОВ И БИОФИЗИКОВ**

19–21 июня 2012 г., Минск, Беларусь

**СБОРНИК СТАТЕЙ
В двух частях**

Часть I

Минск
Издательский центр БГУ
2012

МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ И ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ: ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ

Чешевик В.Т.^{1,2}, Лапшина Е.А.¹, Дремза И.К.¹, Забродская С.В.¹,
Замараева М.В.³, Заводник И.Б.^{1,2*}

*¹Научно-производственный центр "Институт фармакологии и
биохимии НАН Беларуси", Гродно, Беларусь, zavodnik_il@tmail.ru
²Гродненский государственный университет имени Янки Купалы.*

Гродно, Беларусь

³Университет в Белостоке, Белосток, Польша

В настоящее время риск токсического поражения печени значительно возрастает благодаря постоянному контакту с разнообразными химическими соединениями в окружающей среде: токсинами, пестицидами, химиотерапевтическими средствами. Многие химические вещества, включая лекарства, способны повреждать клетки печени, метаболически активируясь до реакционных промежуточных соединений и свободных радикалов [1]. Механизм(ы) патологических процессов, индуцируемых тетрахлорметаном в клетках печени, исследованы достаточно детально. Активируясь токсическими агентами, свободными радикалами, оксидом азота, клетки Купфера (стеллатные клетки) мигрируют в очаг воспаления в печени, синтезируют фактор TGF β и внеклеточный матрикс, что приводит к нарушению гомеостаза гепатоцитов и фиброгенезу [2]. Предполагают, что образование высоко реакционных метаболитов, истощение пула клеточного глутатиона, образование пор во внешней митохондриальной мембране с участием белков семейства Bcl-2, нарушение продукции АТФ митохондриями, истечение митохондриальных белков, таких как проапоптотический фактор и эндонуклеаза G, представляют основные события, предшествующие развитию гепатотоксичности [3]. Очевидно, что дисфункция гепатоцитарных митохондрий и последующий

окислительный стресс играют определяющую роль в гепатотоксических процессах и развитии фиброза. Многочисленные агенты используются в настоящее время в качестве гепатопротекторов, в том числе антиоксиданты, продукты растительного происхождения, флавоноиды, терпеноиды, стероиды, антоцианидины [1]. Настоящее исследование посвящено дальнейшему выяснению механизма гепатотоксичности, роли митохондриальных нарушений в этих механизмах и поиск эффективных гепатопротекторов антиоксидантной природы.

Хроническая интоксикация крыс тетрахлорметаном (1,6 г/кг массы тела животного в течение 30 дней, дважды в неделю) практически не приводила к изменению респираторной активности митохондрий печени крыс, несмотря на значительные изменения редокс-баланса митохондрий (возрастание уровня смешанных дисульфидов глутатиона с митохондриальными белками, GSSP, на 30%, $p < 0,01$; ингибирование митохондриальных ферментов, глутатионпероксидазы на 15%, $p < 0,05$, и сукцинатдегидрогеназы на 45%, $p < 0,001$) и морфологическую трансформации ткани печени и митохондрий печени, как показано нами методами световой и электронной микроскопии. Введение мелатонина (10 мг/кг массы) на фоне интоксикации частично препятствовало повреждению ультраструктуры митохондрий. Использование, как мелатонина, так и предложенной нами композиции (мелатонин плюс сукцинат плюс экстракт флавоноидов плодов клюквы), оказывало выраженный гепатопротекторный эффект, существенно снижало интенсивность воспалительных реакций в ткани печени, степень склеротических изменений, препятствовало формированию цирротических изменений и способствовало усилению регенеративных процессов в печени. Состояние митохондрий печени в группе животных, которым на фоне интоксикации проводили лечение композицией, оказалось наиболее близким к контролю.

Острая интоксикация крыс тетрахлорметаном (0,8 г/кг массы, однократное введение) через 24 часа приводила к выраженному нарушению респираторной функции митохондрий клеток печени (скорость АДФ – стимулируемого потребления кислорода, коэффициент акцепторного контроля, коэффициент фосфорилирования уменьшались в 1,4 – 1,55 раза ($p < 0,01$) при использовании в качестве субстратов дыхания глутамат или сукцинат); значительному повреждению плазматических мембран гепатоцитов (активность АЛТ и АСТ в плазме крови животных возрастала в 1,2 раза ($p < 0,001$) и 1,5 раза ($p < 0,001$), соответственно); возрастанию уровня оксида азота в плазме крови. Содержание восстановленного глутатиона и смешанных дисульфидов глутатиона с белками в митохондриях клеток печени не изменялось, активность сукцинатде-

гидрогеназы уменьшалась (на 25%, $p < 0,001$) в результате интоксикации и введение мелатонина не оказывало влияния на этот параметр. Введение мелатонина (10 мг/кг х 3) существенно не изменяло респираторные параметры митохондрий печени, не предотвращало токсическое повреждение гепатоцитов, но уменьшало уровень NO в плазме.

Благоприятные эффекты мелатонина, прямого и непрямого антиоксиданта [4, 5] при токсическом поражении печени продемонстрированы в многочисленных исследованиях [6]. Митохондриальные эффекты мелатонина могут быть связаны с его способностью ингибировать процесс формирования пор высокой проницаемости в митохондриальной мембране и истечение цитохрома C [7]. Как показано нами, длительное введение мелатонина в значительной степени предотвращало повреждение митохондриальных мембран, нарушение ультраструктуры митохондрий, стимулировало регенеративные процессы в ткани печени. Гепатопротекторные эффекты мелатонина обусловлены его антиоксидантными, мембраностабилизирующими, противовоспалительными свойствами. Синергизм действия мелатонина, сукцината и флавоноидов может иметь терапевтическое значение в коррекции токсического поражения печени.

Литература

1. Mahesh A., Jeyachandran R., Cindrella L., Thangadurai D., Veerapur V.P., Muralidhara R. D. Hepatocurative potential of sesquiterpene lactones of *Taraxacum officinale* on carbon tetrachloride induced liver toxicity in mice // Acta Biol. Hung. – 2010. – Vol. 61. – P. 175-190.
2. Ju C., Reilly T.P., Bourdi M., Radonovich M.F., Brady J.N., George J.W., Pohl L.R. Protective role of Kupffer cells in acetaminophen-induced hepatic injury in mice // Chem. Res. Toxicol. – 2002. – Vol. 15. – P. 1504-1513.
3. Jaeschke H., Bajt M.L. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death // Toxicol. Sci. – 2006. – Vol. 89. – P. 31-41.
4. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolín I., Herrera F., Martín V., Reiter R.J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin // J. Pineal. Res. – 2004. – Vol. 36. – P. 1-9.
5. Reiter R.J., Tan D.X., Terron M.P., Flores L.J., Czamocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions // Acta Biochim. Pol. – 2007. – Vol. 54. – P. 1-9.
6. Kus I., Ogeturk M., Oner H., Sahin S., Yekeler H., Sarsilmaz M. Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats: a light microscopic and biochemical study // Cell Biochem. Funct. – 2005. – Vol. 23. – P. 169-174.

7. Andrabi S.A., Sayeed I., Siemen D., Wolf G., Horn T.F. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. FASEB J. -2004.- Vol. 18. – P. 869-871.