

11
(039)
Национальная академия наук Беларуси
Отделение медицинских наук НАН Беларуси

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР
«ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И БИОХИМИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»»

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Материалы
международной научной конференции,
посвященной 80-летию Национальной
академии наук Беларуси

(Гродно, 25-26 сентября 2008 г.)

Гродно
ГрГУ им. Я.Купалы
2008

Национальная
библиотека
Беларусі

Ю.Э. Максимчик¹, Е.Ю. Судникович¹, И.К. Дремза¹, В.Т. Чещевик²,
С.В. Забродская¹, Т.Ф. Ларина¹, Е.А. Лапшина¹, И.Б. Заводник^{1,2}

¹ГУ «НПЦ «Институт биохимии и фармакологии НАН Беларуси»,
230030, г. Гродно, БЛК, 50

²УО «Гродненский государственный университет им. Я. Купалы»,
230009, г. Гродно, пер. Доваторса, 3/1

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ И ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Целью настоящих исследований является разработка способов направленной коррекции диабетических и токсических поражений органов и тканей с целью снижения риска долговременных осложнений указанных патологических состояний. Продолжая поиск способов коррекции окислительных повреждений при диабете, интоксикации, воспалении мы протестировали метаболические эффекты мелатонина, гормона элифиза, антиоксидантные и радикал-скэвенджерные свойства которого широко исследуются. Ранее нами было показано, что мелатонин является эффективным скэвенджером алкоксильных и пероксильных радикалов, ингибирует реакции перекисного окисления липидов в модельных системах, обладает цитопротекторными свойствами.

Введение мелатонина (10 мг/кг массы тела, внутривнутрино, 18 дней) экспериментальным животным при диабете не влияло на уровень

гипергликемии или гликозилированного гемоглобина, оказывало малый эффект на активности антиоксидантных ферментов. В то же время введение мелатонина частично восстанавливало активность ферментов пентозофосфатного пути, G6PDH и транскетолазы, и каталазы в печени крыс. Наиболее значимым является факт уменьшения уровня окиси азота в плазме крови и аорты после введения мелатонина диабетическим крысам. Поскольку введение мелатонина диабетическим крысам приводило к значительному уменьшению повышенной концентрации окиси азота, в экспериментах *in vitro* мы оценили возможность взаимодействия мелатонина с окисью азота, высвобождаемой молекулой NO-донора, нитрозоглутатиона, и показали образование нитрозомелатонина. Полученные результаты указывают на то, что регуляция биодоступности монооксида азота является одним из возможных механизмов защитного действия мелатонина, который способен выступать либо в качестве сквенджера оксида азота либо ингибировать одну из изоформ NO-синтазы. Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что мелатонин можно рассматривать в качестве фактора, регулирующего при диабете активность ферментов метаболизма глюкозы (G6PDH), и фактора, регулирующего редокс-баланс тканей и биодоступность NO.

Острое токсическое поражение печени крыс тетрахлорметаном (2,5 мг/кг веса тела животного) сопровождалось развитием окислительного стресса и дисфункцией митохондрий, которая проявлялась в полном разобщении процессов окисления и фосфорилирования и резком уменьшении скорости потребления кислорода, сопряженного с фосфорилированием, что, вероятно, связано с нарушением целостности внутренней митохондриальной мембраны образующимися свободными радикалами. Одновременно мы наблюдали уменьшение уровня восстановленного глутатиона в митохондриях печени крыс (на 25%, $p < 0,05$), возрастание активности глутатионпероксидазы (на 50%, $p < 0,05$), выраженную инактивацию сукцинатдегидрогеназы (комплекс II дыхательной цепи) (на 35%, $p < 0,05$), возрастание содержания окиси азота в плазме крови (на 45%, $p < 0,05$). Введение мелатонина (10 мг/кг, 3 раза в сутки в/б) животным на фоне интоксикации приводило к увеличению дыхательной активности митохондрий (скорость фосфорилирующего окисления при сукцинат-зависимом дыхании возросла на 30%, $p < 0,05$), деполаризации митохондрий, но не предотвращало в значительной степени развитие дисфункции митохондрий. Мелатонин, как мы продемонстрировали, снижал накопление окиси азота в плазме крови крыс при интоксикации и препятствовал развитию некротических и дистрофических изменений в печени крыс.

Таким образом, мелатонин способен регулировать клеточные, в том числе митохондриальные процессы, уменьшая степень структурных и функциональных нарушений ткани печени при диабете и интоксикации.