

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

Кафедра фармакологии

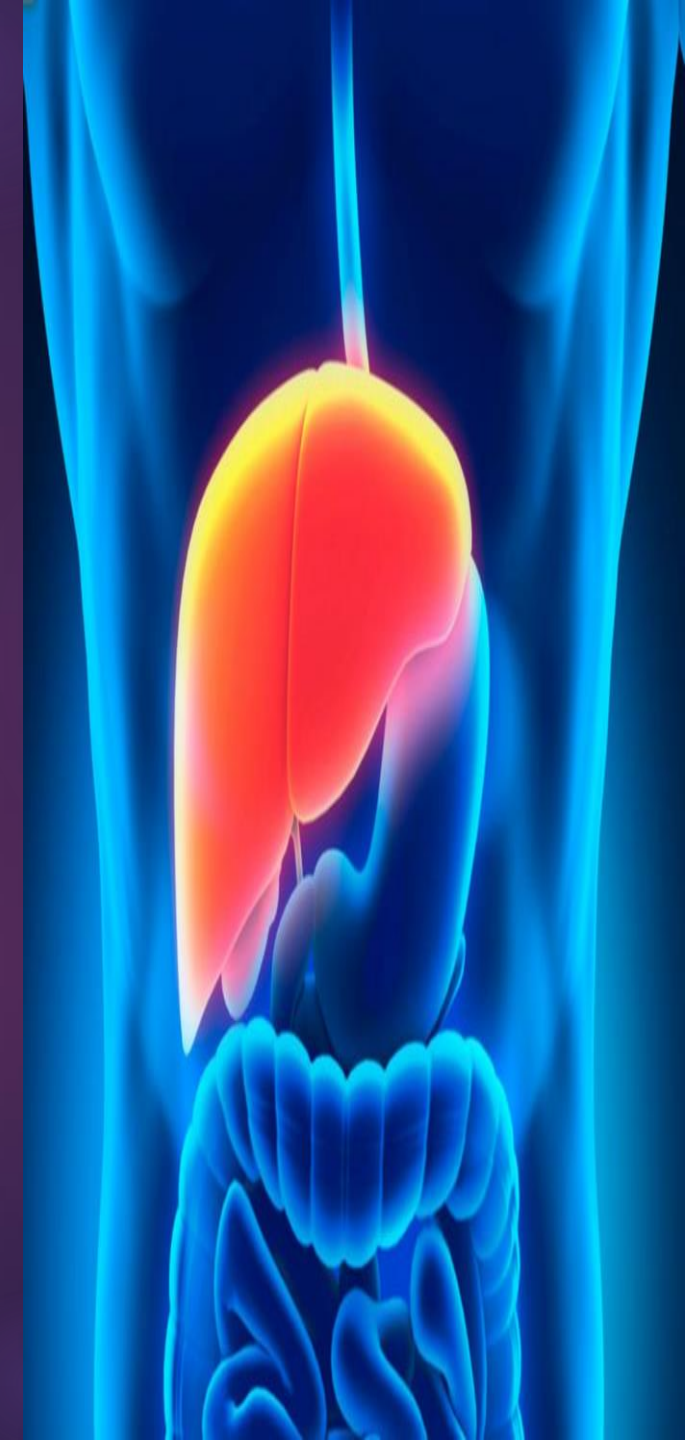
# Мелатонин как гепатопротектор при различных видах стресса

Докладчик:  
Студент 6 курса лечебного  
факультета 4 группы КГМУ  
г.Курск  
Ляшев А.Ю

19 ноября 2020 год

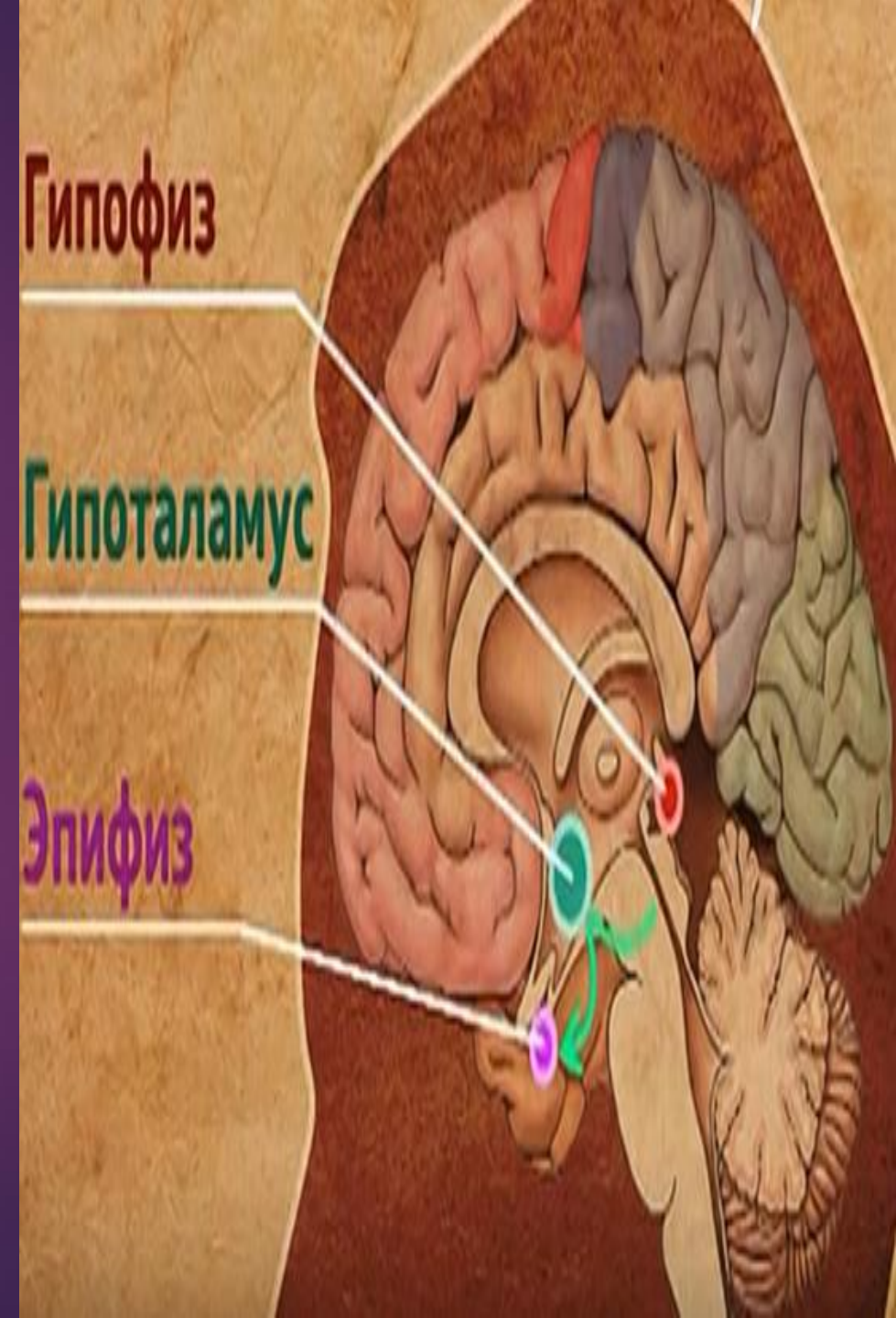
## АКТУАЛЬНОСТЬ

- ▶ Многочисленными работами российских и зарубежных ученых показано, что при стрессе нарушаются различные физиологические функции, в том числе, эндокринных желез, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развиваются выраженные метаболические изменения (Судаков К.В., 1981, Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., 1994). Показано, что одним из органов-мишеней стресса является печень, в которой под влиянием чрезвычайных факторов развиваются выраженные нарушения структуры ткани, проявляющиеся гидropической дистрофией, расширением сосудистого русла, нарушением регенерации гепатоцитов (Выборова И.С. и др., 2005). В этой связи поиск новых средств фармакологического воздействия на развитие стресс-индуцированных поражений печени приобретает особую актуальность.



# АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы установлено, что эпифизарный гормон мелатонин является важным компонентом антистрессорной системы организма. Мелатонин оказывает регулирующее влияние на стресс-лимитирующие системы мозга, в первую очередь ГАМК- и дофаминергические структуры (Coloma F.M., Niles L.P., 1998), снижает стресс-индуцированную активацию гипоталамо - гипофизарно - надпочечниковой системы (Арушанян Э.Б., Бейер Е.В., 2012), подавляет вызванную стрессом активацию перекисного окисления липидов (Арушанян, Э.Б., 2012, Dominguez-Rodriguez A. et al., 2012). Совокупность уникальных свойств мелатонина делает перспективным использование синтетических аналогов гормона в клинической практике (Арушанян Э.Б., 2013, Арушанян Э.Б., 2014, Ермоленко К.С. и др., 2013, Bubenik G.A., Konturek S.J., 2011, Dominguez-Rodriguez, A. et al., 2012).





# Цель работы – изучение гепатопротективного действия мелатонина при остром и хроническом стрессе у животных.

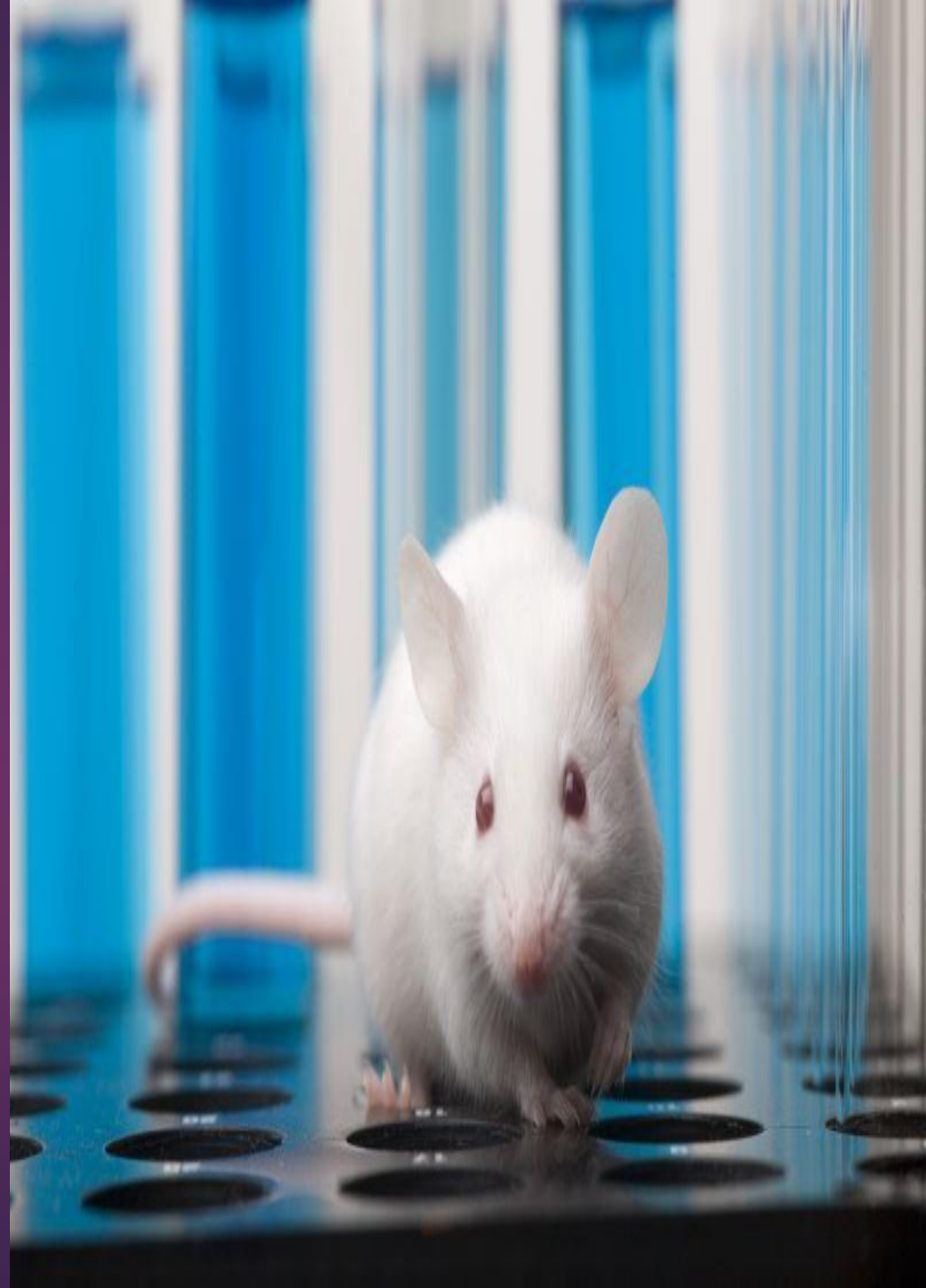
## ► **Задачи исследования:**

- Изучить влияние различных видов стресса на развитие цитолитического синдрома.
- Исследовать изменения белковосинтетической функции печени при различных видах стресса.
- Выяснить влияние мелатонина на развитие цитолитического синдрома при различных видах стресса.
- Изучить эффекты мелатонина на белковосинтетическую функцию печени при остром и хроническом стрессе.

В работе использован синтетический препарат мелатонина (фирма «Sigma-Aldrich», США). Мелатонин применяли в следующих дозах: 0,2 и 1,0 мг на 1 кг массы тела. Используемый препарат растворяли в физиологическом растворе и вводили крысам внутривенно в объеме 0,2 мл ежедневно в течение 5 суток после моделирования острого шестичасового иммобилизационного стресса. Контрольным животным после стрессорного воздействия аналогично вводили физраствор.



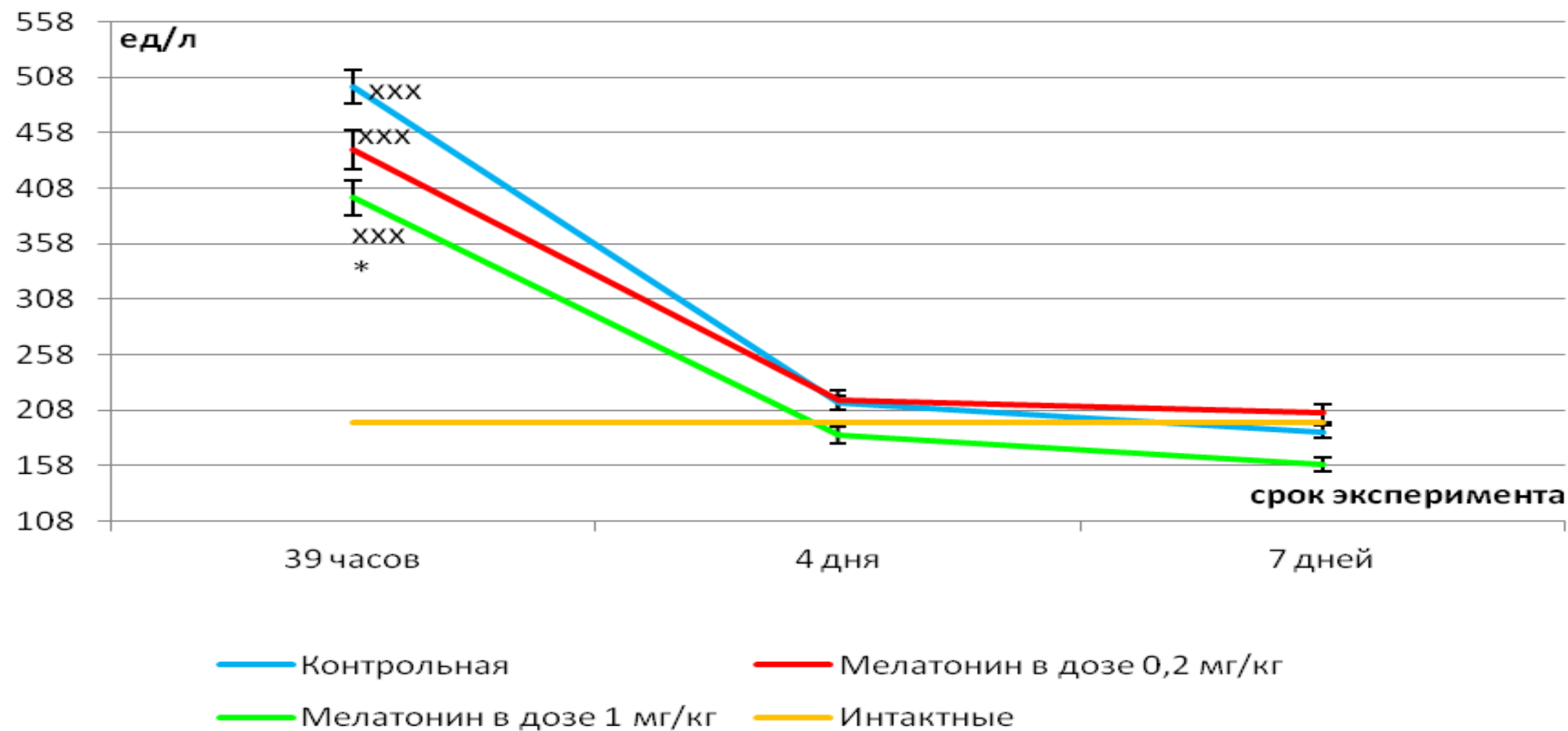
- ▶ Острый шестичасовой иммобилизационный стресс моделировали путем фиксации животного на спине на специальном столике. Животных выводили из эксперимента спустя 39 часов, 4 и 7 суток после окончания иммобилизации.
- ▶ В качестве модели хронического стресса использовали длительный иммобилизационный стресс, который воспроизводили, помещая животных ежедневно в течение 12 дней на 6 часов в камеры малого объема, ограничивающие их подвижность, без доступа к пище и воде (Непорада К.В. и др.. 2003). Животных выводили из эксперимента на 12 сутки эксперимента.



▶ Активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, концентрацию общего белка и альбуминов в плазме крови определяли традиционными методами.

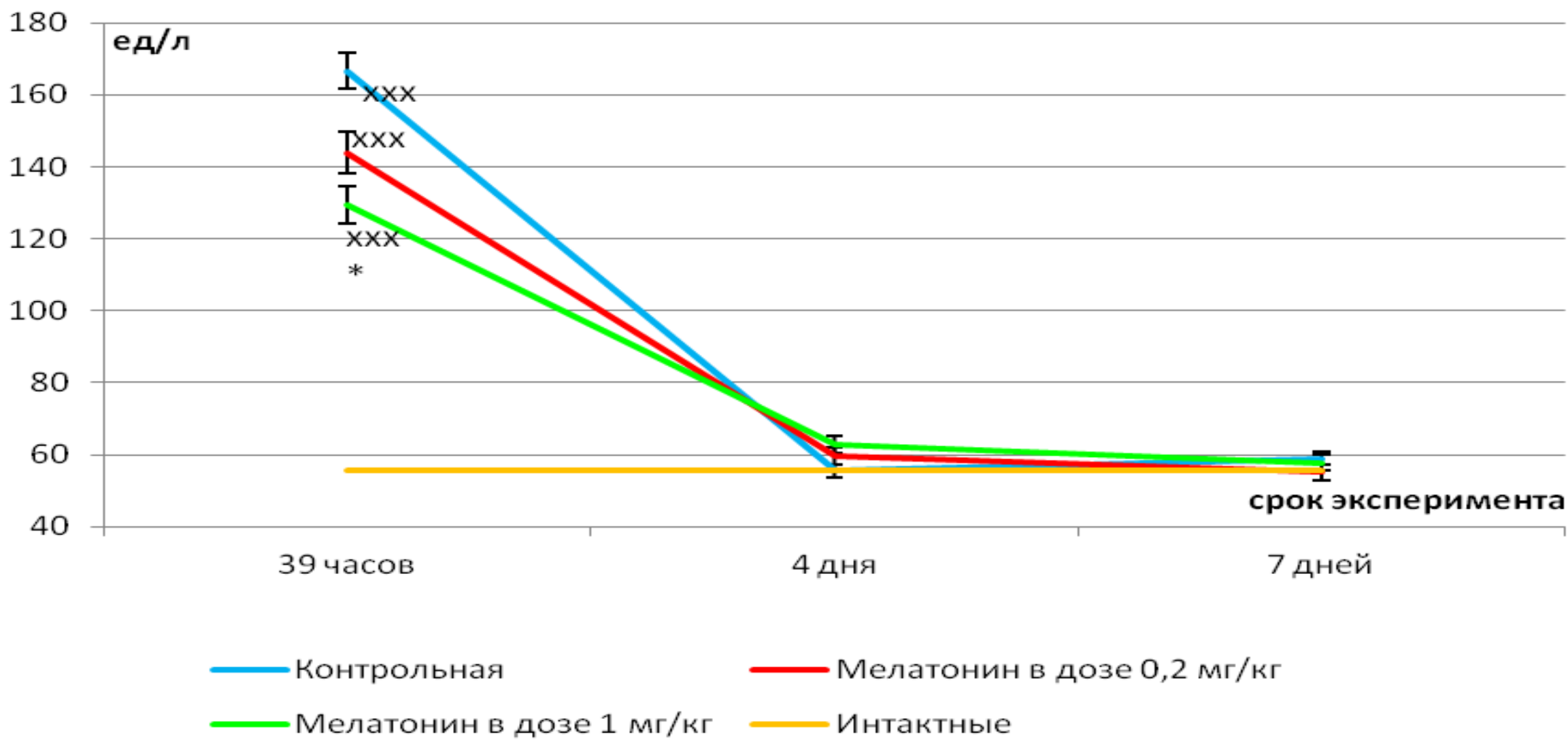
▶ Результаты проведенных исследований подвергались статистической обработке. Вычисляли средние арифметические значения и их стандартные ошибки. Существенность различий средних величин оценивали по показателю Стьюдента.



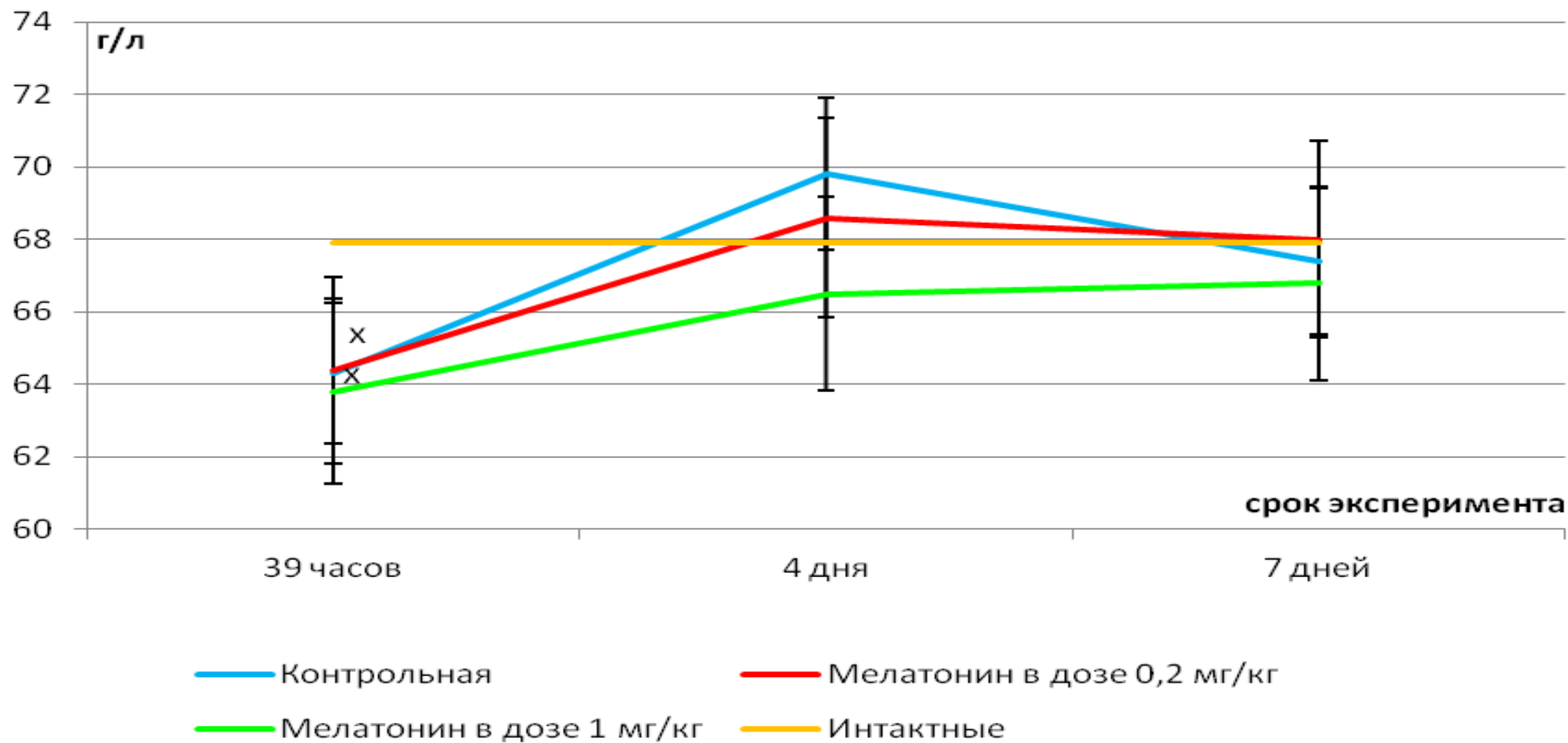


**Рисунок 1** – Влияние мелатонина на активность аспаратаминотрансферазы в плазме крови у животных, перенесших острый иммобилизационный стресс.

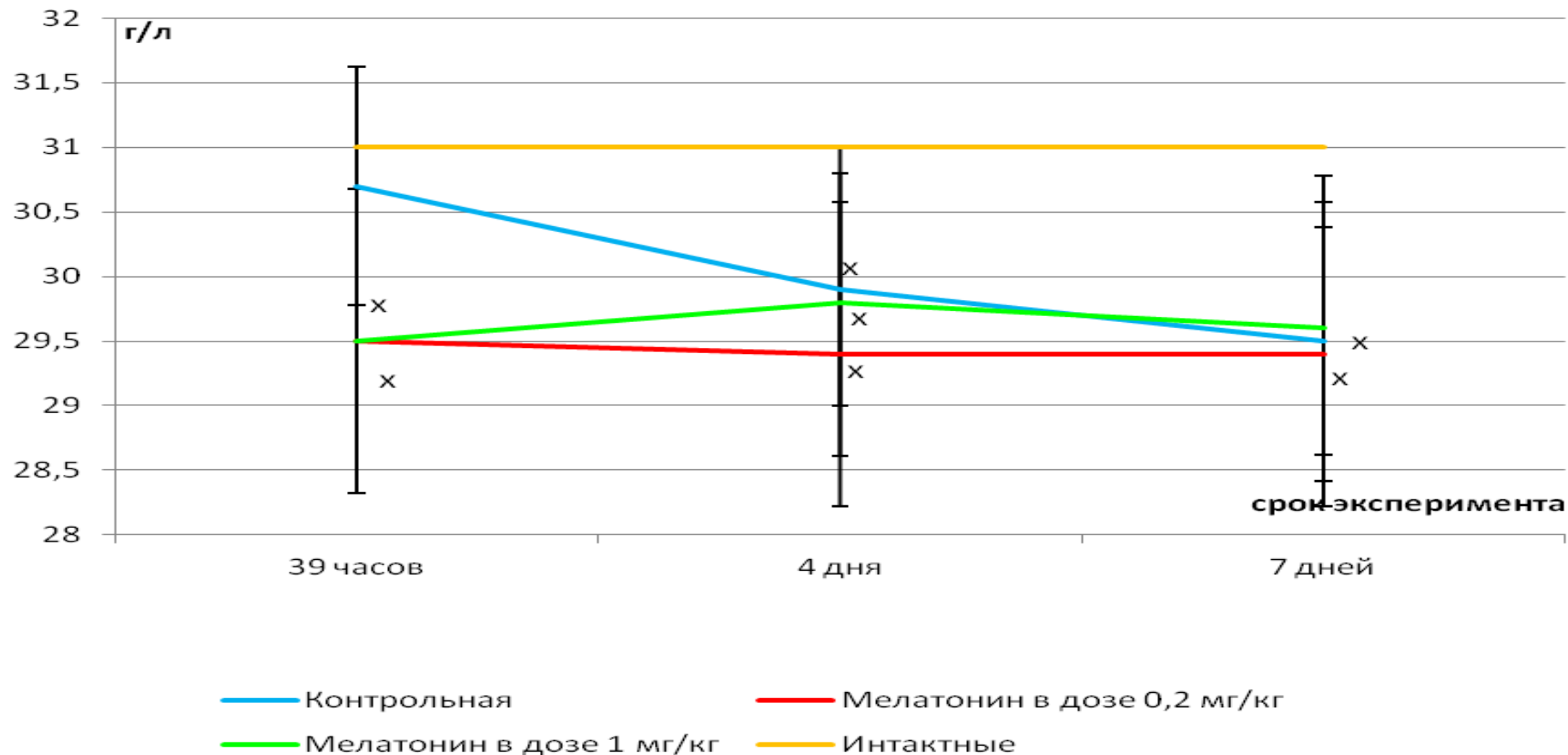




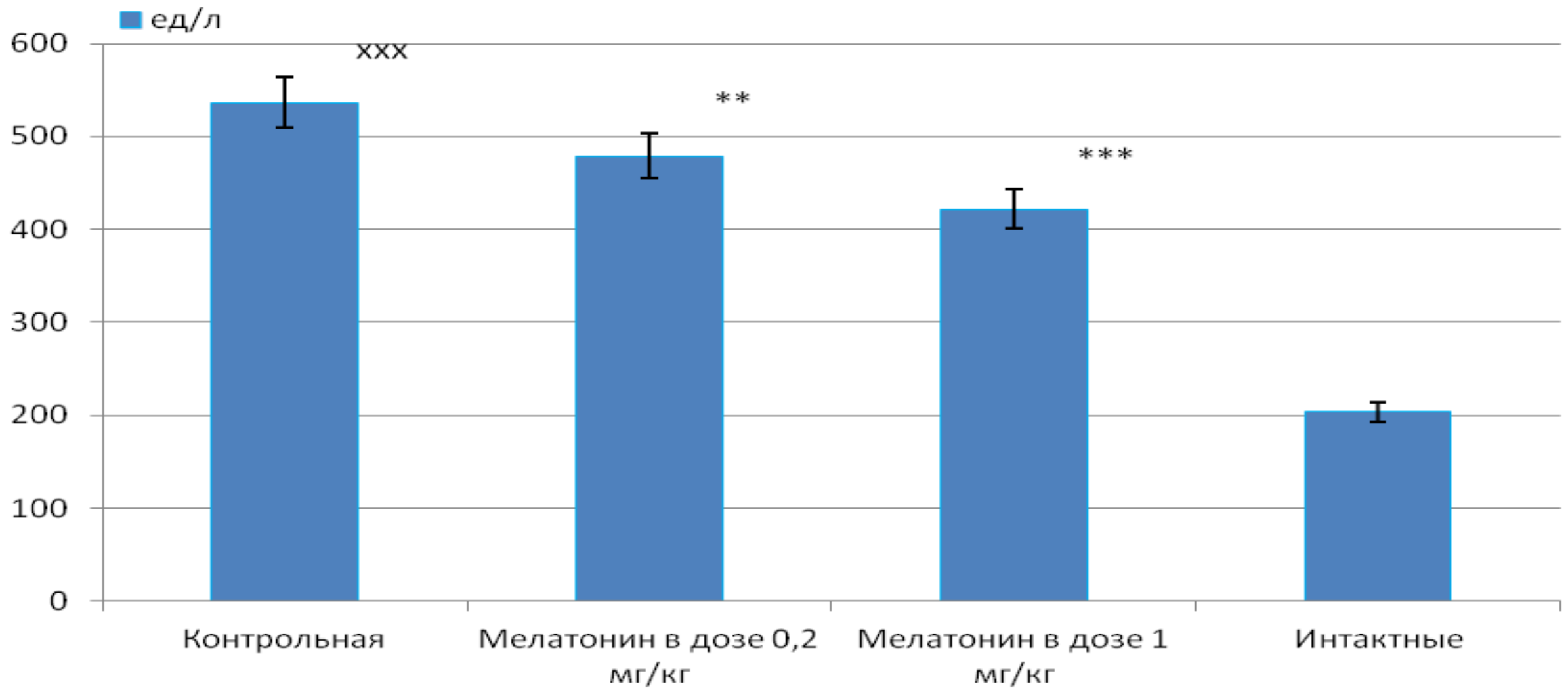
**Рисунок 2** – Влияние мелатонина на активность аланинаминотрансферазы в плазме крови у животных, перенесших острый иммобилизационный стресс.



**Рисунок 3** – Влияние мелатонина на содержание общего белка в плазме крови у животных, перенесших острый иммобилизационный стресс.

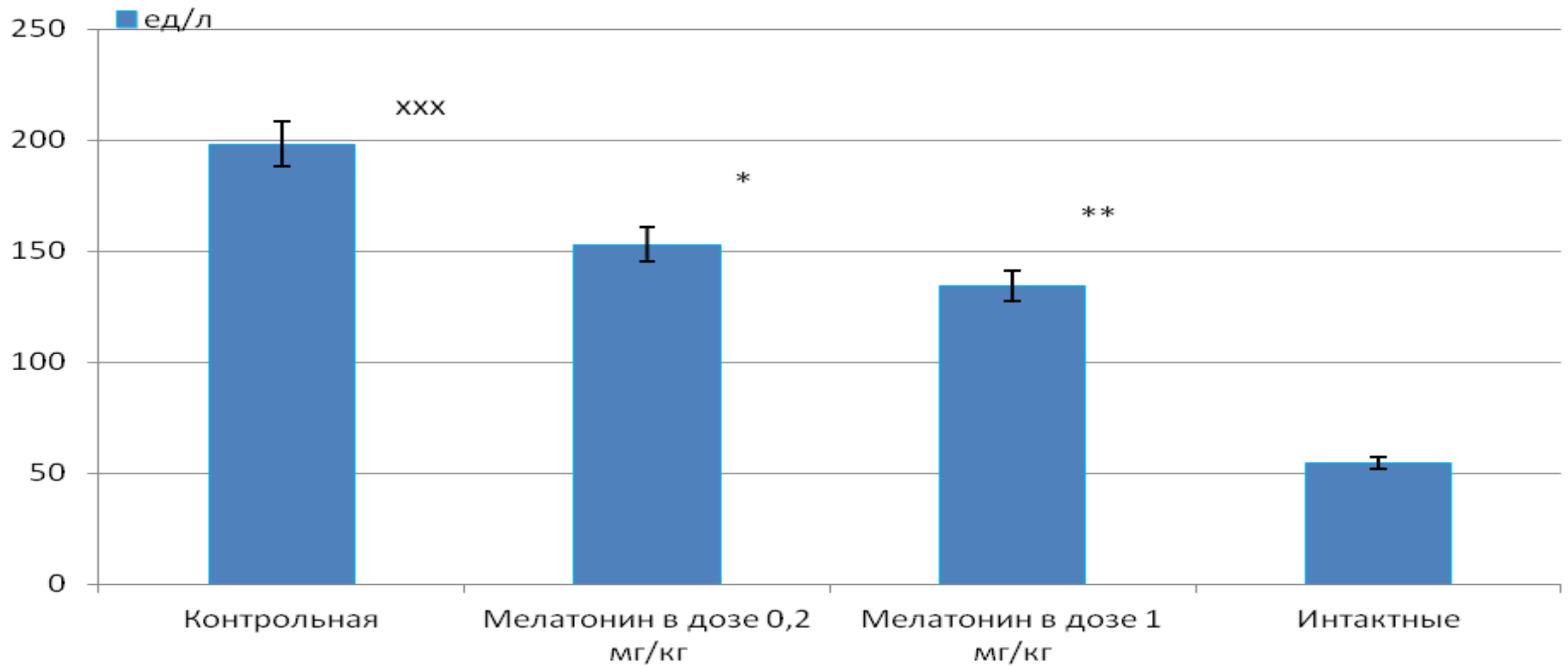


**Рисунок 4** – Влияние мелатонина на концентрацию альбумина в плазме крови у животных, перенесших острый иммобилизационный стресс.



**Рисунок 5** – Влияние мелатонина на активность аспаратаминотрансферазы в плазме крови крыс после моделирования длительного стресса.





**Рисунок 6** – Влияние мелатонина на активность аланинаминотрансферазы в плазме крови крыс после моделирования длительного стресса.

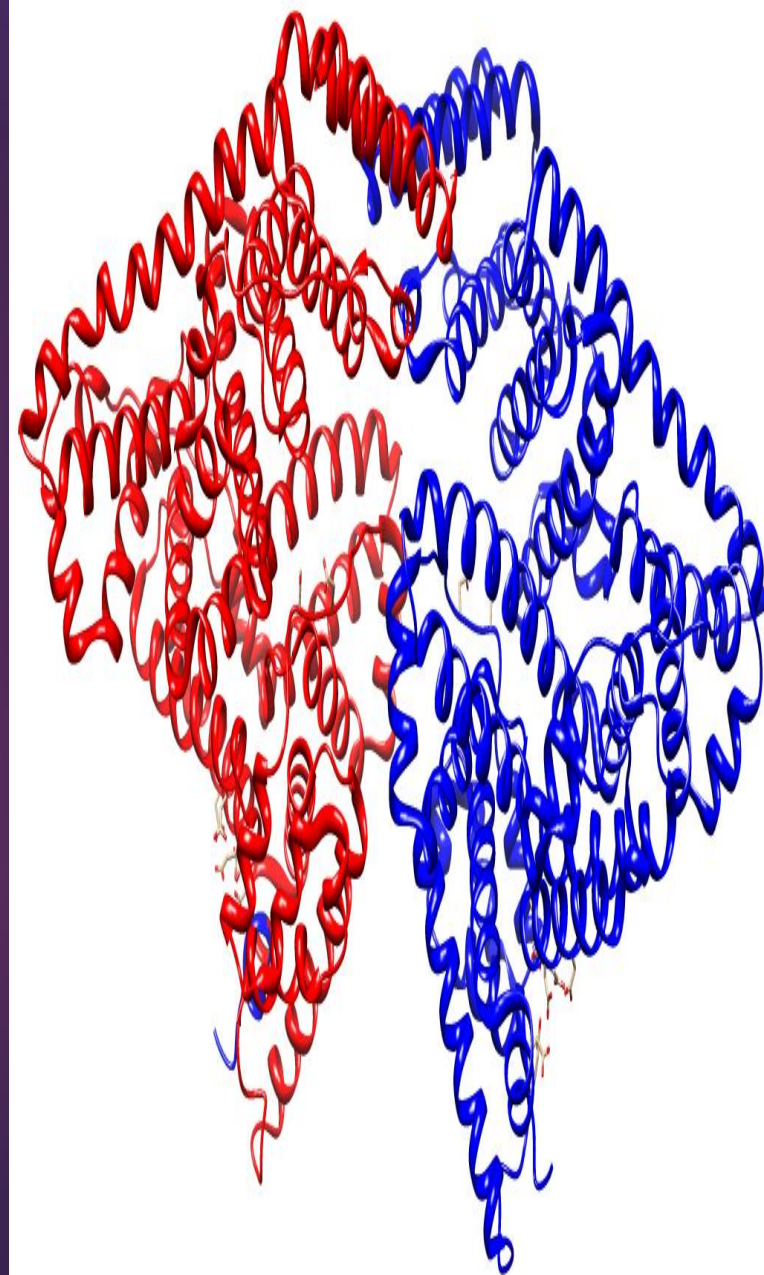
Влияние мелатонина на активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, концентрацию общего белка и альбумина в плазме крови крыс после моделирования длительного стресса.

Показатель	Концентрация альбумина в плазме крови, г/л	Концентрация общего белка в плазме крови, г/л
Группа		
Интактные	29,7±0,4	67,1±1,8
Контрольная группа	27,3±0,4 <sup>xx</sup>	63,3±0,9
Группа, получавшая мелатонин в дозе 0,2 мг/кг	29,4±0,4 <sup>**</sup>	67,8±1,2
Группа, получавшая мелатонин в дозе 1,0 мг/кг	29,3±0,5 <sup>*</sup>	67,5±1,1

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой; \*\* - p<0,01 по сравнению с контрольной группой; \*\*\* p<0,001 по сравнению с контрольной группой. <sup>xx</sup> - 0,01 по сравнению с интактной группой; <sup>xxx</sup> - p<0,001 по сравнению с интактной группой.

# Результаты исследования

- Обращают на себя внимание выявленные нами особенности угнетения белковосинтетической функции печени у крыс, подвергнутых стрессу. Если у животных через 39 часов после иммобилизации наблюдается снижение содержания общего белка, а концентрация альбуминов уменьшается только через 4 суток после воздействия, то у особей после 12-суточного хронического стресса отмечается снижение концентрации альбуминов, а содержание общего белка не изменяется. По нашему мнению, снижение белка в плазме крови через 39 часов после острого стресса связано, в первую очередь, с усилением протеолиза. Нарушение белковосинтетической функции как раз и проявляется падением альбуминов, но оно наблюдается только спустя достаточное время.



► По данным литературы мелатонин проявляет своё влияние при применении в дозах от 0,5 до 10 мг/кг (Перцов С.С., 2011). Как показано в нашей работе, гормон способен ограничивать развитие стресс-индуцированных поражений печени при его многократном введении в дозе 0,2 мг/кг, однако такой эффект наблюдается при значительной выраженности повреждения.





► Результаты исследования открывают перспективы клинической апробации и дальнейшего использования мелатонина как эффективного средства предупреждения стресс-индуцированных поражений печени. Полученные в работе данные могут быть использованы для получения новых лекарственных средств – синтетических аналогов мелатонина, которые могут использоваться для коррекции патологии, связанной с активацией ПОЛ, нарушением функциональной активности и морфологическими изменениями печени.



# ВЫВОДЫ

- ▶ Моделирование стресса сопровождается развитием цитолитического синдрома, что проявляется увеличением активности АЛТ и АСТ.
- ▶ При стрессе отмечается нарушение белковосинтетической функции печени, падение содержания общего белка и альбуминов в разные сроки постстрессорного периода.
- ▶ Применение мелатонина преимущественно в дозе 1,0 мг/кг предупреждает стресс-индуцированное угнетение белковосинтетической функции печени.
- ▶ Использование мелатонина снижает выраженность цитолитического синдрома, развивающегося при стрессе.

**Благодарю за внимание!**