

Т. Н. Попова¹, А. А. Азарков¹, М. В. Горбенко¹, С. С. Попов², К. К. Шульгин¹,
А. В. Семенихина¹

ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА УДЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ГЛУТАТИОНОВОГО РЕДОКС-ЦИКЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

¹ ФГБОУ ВПО "Воронежский государственный университет", Воронеж, Россия;

² ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко", Воронеж, Россия

Исследовано воздействие мелатонинергических препаратов (мелаксена и вальдоксана) на активность ферментов глутатионовой антиоксидантной системы и поставщиков НАДФН при экспериментальном гипертиреозе у крыс. Установлено, что введение данных протекторов при патологии сопровождается изменением удельной активности глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2), глутатионпероксидазы (ГП, КФ 1.11.1.9), глутатионтрансферазы (ГТ; КФ 2.5.1.18), а также НАДФ-изоцитратдегидрогеназы (НАДФ-ИДГ, КФ 1.1.1.41) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49) в печени, сердце и в сыворотке крови крыс в сторону контрольных значений. Данный эффект, по-видимому, может быть сопряжен со снижением нагрузки на глутатионовую антиоксидантную систему благодаря эффективному взаимодействию со свободными радикалами мелатонина, коррекцию уровня которого осуществляют мелаксен и вальдоксан.

Ключевые слова: мелатонин; мелаксен; вальдоксан; глутатионовая антиоксидантная система; НАДФН; экспериментальный гипертиреоз; крысы; ферменты.

Известно, что тироксин и трийодтиронин необходимы для нормального развития, роста и функционирования систем организма. Эти гормоны регулируют уровень базального метаболизма всех клеток [1]. Не менее важной функцией тиреоидных гормонов (ТГ) в организме является их стимулирующее действие на скорость потребления кислорода (калоригенный эффект) всем организмом, а также отдельными тканями и субклеточными фракциями [2].

Высокие концентрации ТГ при синдроме тиреотоксикоза, могут приводить к возрастанию потребления кислорода и стимулировать выработку свободных радикалов (СР) [3]. Так, гормоны щитовидной железы способствуют увеличению митохондриального дыхания через изменения активности компонентов митохондриальной электронтранспортной цепи (ЭТЦ) [4]. Ускорение митохондриального электронного транспорта ТГ приводит к увеличению генерации супероксиданионрадикала ($O_2^{\bullet-}$) на участке убихинона. $O_2^{\bullet-}$ в свою очередь может приводить к формированию других активных форм кислорода (АФК), включая гидроксильный радикал (OH^{\bullet}), который быстро запускает процессы липопероксидации. В литературе имеются данные, свидетельствующие о влиянии ТГ на липидный обмен в тканях, в частности, на процессы пероксидного окисления липидов (ПОЛ). Показано, что гипертиреоз усиливает процессы ПОЛ через увеличение содержания белок-связывающих карбониллов [5]. Увеличенное образование СР в организме и связанное с этим усиление процессов ПОЛ сопровождаются нарушениями свойств биологических мембран и функционирования клеток, что может приводить к развитию различных заболеваний [6 – 8].

Основную функцию защиты при активации процессов липопероксидации выполняет антиоксидантная система клеток. Важным компонентом этой системы является глутатионзависимое звено, включающее глутатион (GSH) и зависимые от него ферменты — глутатионпероксидазу (ГП; КФ 1.11.1.9), катализирующую разложение гидроперекисей без образования СР с использованием в качестве донора водорода GSH, глутатионтрансферазу (ГТ; КФ 2.5.1.18), которая с помощью данного тиола обеспечивает метаболизм гидрофобных веществ, и глутатионредуктазу (ГР; КФ 1.6.4.2), осуществляющую реакцию восстановления окисленного глутатиона до его восстановленной формы [9]. В качестве источника восстановительных эквивалентов для ГР-реакции требуется НАДФН. Известно, что одним из основных поставщиков НАДФН для работы глутатионовой системы является пентозофосфатный путь, ключевой фермент которого — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49) — катализирует превращение глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконолактон [10]. Имеются данные, что альтернативным источником НАДФН может быть реакция, катализируемая НАДФ-изоцитратдегидрогеназой (НАДФ-ИДГ, КФ 1.1.1.41), в ходе которой происходит окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата [11].

Установлено, что применение антиоксидантов в комплексной терапии патологии, в том числе и при гипертиреозе, может нивелировать истощение собственного антирадикального потенциала и способствовать нормализации свободнорадикального гомеостаза организма [12].

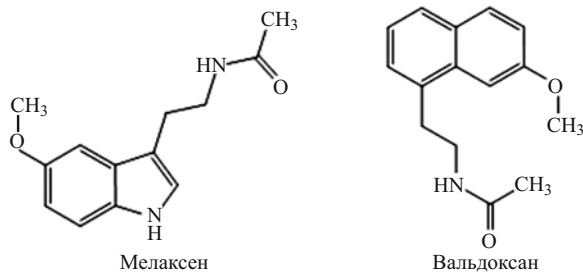


Рис. 1. Мелаксен (мелатонин) и вальдоксан (агомелатин).

Известно, что механизм действия природных антиоксидантов обусловлен их способностью к активному реагированию с перекисными радикалами, в результате чего происходит их трансформация из активных фенольных в неактивные хинонные формы [13].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин, $C_{13}H_{16}N_2O_2$) по химической структуре (рис. 1) представляет собой производное биогенного амина серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающего с пищей. В настоящее время экспериментально обоснованы его антиоксидантные, антитоксические, антистрессорные эффекты [14].

В связи с этим актуальность исследования протекторного эффекта мелатонинергических препаратов (мелаксена и вальдоксана) в условиях экспериментального гипертиреоза (ЭГ) не вызывает сомнения.

Мелаксен — химический аналог биогенного амина мелатонина (рис. 1), имеющий молекулярную массу 232,3. Растворяется в воде, спирте, липидах. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Синтезирован из аминокислот растительного происхождения.

Вальдоксан или агомелатин ($C_{15}H_{17}NO_2$, 2-(7-метоксинафтален-1-ил)этилацетамид, молекулярная масса — 243,301) (рис. 1) — агонист мелатонинергических рецепторов MT_1 и MT_2 и антагонист серотониновых 5-HT₂C-рецепторов [15].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния указанных мелатонинергических препаратов на удельную активность ферментов глутатионовой антиоксидантной системы и ферментов — поставщиков восстановительных эквивалентов в виде НАДФН в некоторых тканях крыс при ЭГ.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали самцов белых лабораторных крыс (общее количество $n = 100$) (*Rattus norvegicus*) массой 200–250 г. Все процедуры эксперимента соответствовали требованиям международных правил гуманного отношения к животным, отраженных в санитарных правилах по отбору и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (Уголовный кодекс РФ Ст. 245. “Жестокое обращение с животными”).

Гипертиреоз вызывали внутрибрюшинным введением трийодтиронина (“Sigma”, США, субстанция

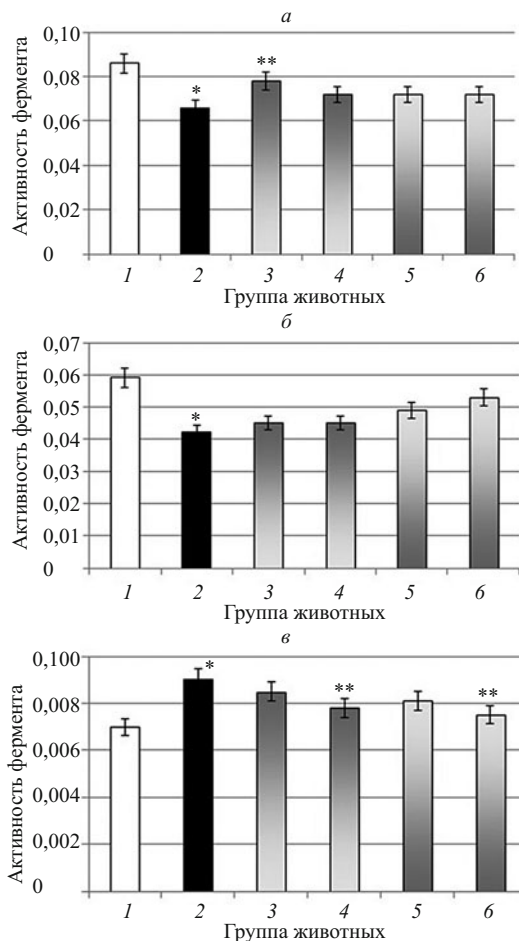


Рис. 2. Активность глутатионпероксидазы, выраженная в виде Е на мг белка в печени (а), сердце (б) и сыворотке крови (в) крыс в норме (1), при экспериментальном гипертиреозе (2), при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг (3, 4), при введении вальдоксана в дозах 5 и 10 мг/кг (5, 6). Достоверно ($p \leq 0,05$): * — по сравнению с нормой; ** — по сравнению с патологией.

кристаллическая). Гормон вводили здоровым животным в дозе 100 мкг на 100 г массы тела в виде раствора в 0,9 % NaCl [16]. Инъекции осуществляли трижды через день в течение 6 дней.

Животные были разделены на 6 экспериментальных групп: в 1-й группе ($n = 19$) животных содержали на стандартном режиме вивария; во 2-й группе ($n = 9$) у животных индуцировали гипертиреоз; в 3-й и 4-й группах ($n = 18$) животным после индуцирования гипертиреоза вводили внутривнутрибрюшинно мелаксен (“Юнифарм”, США, таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 5 и 10 мг/кг массы тела животного ежедневно в течение 3 дней в утренние часы; в 5-й и 6-й группах ($n = 18$) крысам с ЭГ вводили внутривнутрибрюшинно вальдоксан (“Лаборатория Сервье Индастри”, Франция, таблетки покрытые пленочной оболочкой) в дозах 5 и 10 мг/кг массы тела животного. Раствор мелаксена и вальдоксана готовили в керамической ступке путем растирания таблеток и последующего добавления 1 мл 0,9 % раствора NaCl непосредственно перед использованием. Образцы для анализа забирали на 7-е сут после начала эксперимента.

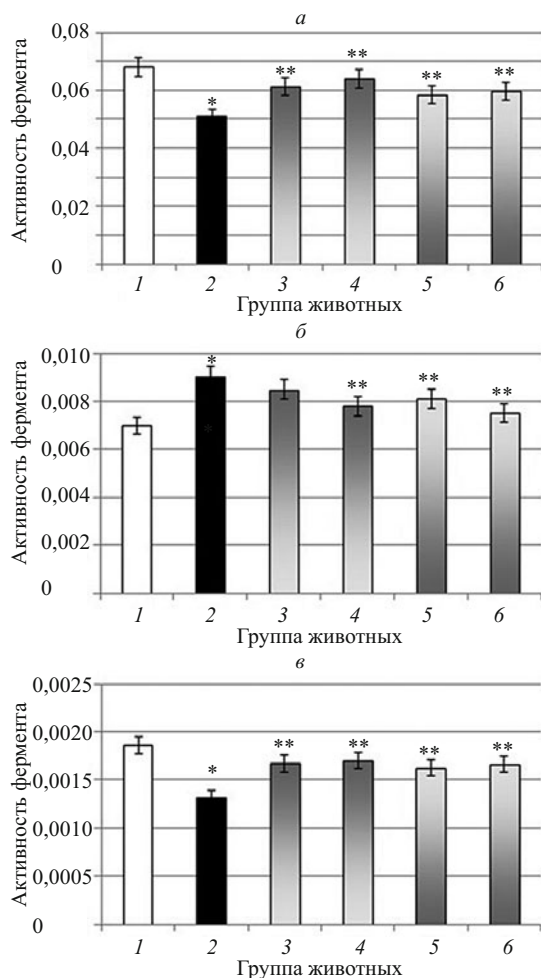


Рис. 3. Активность глутатионредуктазы, выраженная в виде Е на мг белка в печени (а), сердце (б) и сыворотке крови (в) крыс в норме (1), при экспериментальном гипертиреозе (2), при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг (3, 4), при введении вальдоксана в дозах 5 и 10 мг/кг (5, 6). Достоверно ($p \leq 0,05$): * — по сравнению с нормой, ** — по сравнению с патологией.

Для извлечения печени крысам производили лапаротомию, затем под портальную вену подводили лигатуру, надсекали и канюлировали ее на 10 мм ниже синуса, переднюю полую вену пересекали в диафрагмальной области и перфузировали печень ледяным изотоническим раствором со скоростью 5 мл/мин в течение 5 мин. Печень забирали для дальнейшего исследования.

Для получения тканевого гомогената печени измельченную ткань растирали в фарфоровой ступке в 4-кратном объеме охлажденной среды выделения следующего состава: 50 ммоль/л трис-НСl-буфер, рН 7,6, 10 ммоль/л ЭДТА, 0,5 ммоль/л меркаптоэтанол.

Полученную в результате гомогенизации вытяжку фильтровали через слой капрона с квадратными ячейками (0,1 мм) и центрифугировали при 5000 g в течение 10 мин для отделения неразрушенных тканевых элементов. Супернатант использовали в дальнейших исследованиях.

Сердце извлекали у животных после многократного промывания ледяным физиологическим раствором. Промытое сердце осушали фильтрованной бумагой и

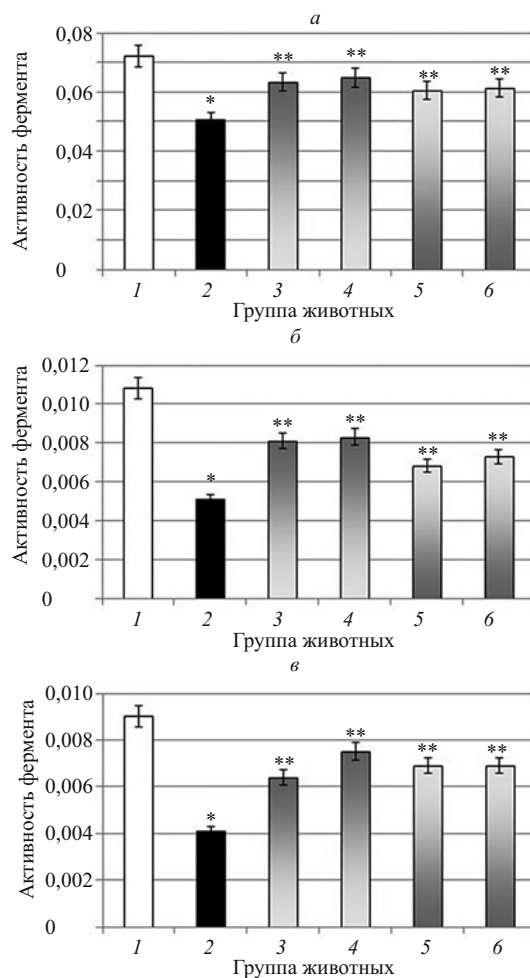


Рис. 4. Удельная активность глутатионтрансферазы в печени (а), сердце (б) и сыворотке крови (в) крыс в норме (1), при экспериментальном гипертиреозе (2), при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг (3, 4), при введении вальдоксана в дозах 5 и 10 мг/кг (5, 6). Достоверно ($p \leq 0,05$): * — по сравнению с нормой; ** — по сравнению с патологией

тщательно измельчали ножницами. Измельченную ткань взвешивали на торсионных весах и гомогенизировали в фарфоровой ступке в 3-кратном объеме охлажденной среды выделения.

Полученную в результате гомогенизации вытяжку фильтровали через слой капрона с квадратными ячейками (0,1 мм) и центрифугировали при 3500 g в течение 10 мин для отделения неразрушенных тканевых элементов и мембран кардиомиоцитов. Супернатант использовали для определения исследуемых параметров.

Венозную кровь набирали в чистую стеклянную пробирку без антикоагулянта и помещали на 0,5 ч в термостат при температуре 37 °С, после расслаивания фаз собирали супернатант и центрифугировали его при 4000 g в течение 10 мин. Полученную сыворотку использовали для дальнейшего исследования.

Активность исследуемых ферментов определяли на спектрофотометре Hitachi U1900 с программным обеспечением. Измерение активности ГП проводили в 50 mM калий-фосфатном буфере (рН 7,4), содержащем 1 mM ЭДТА, 0,12 mM НАДФН, 0,85 mM восстановлен-

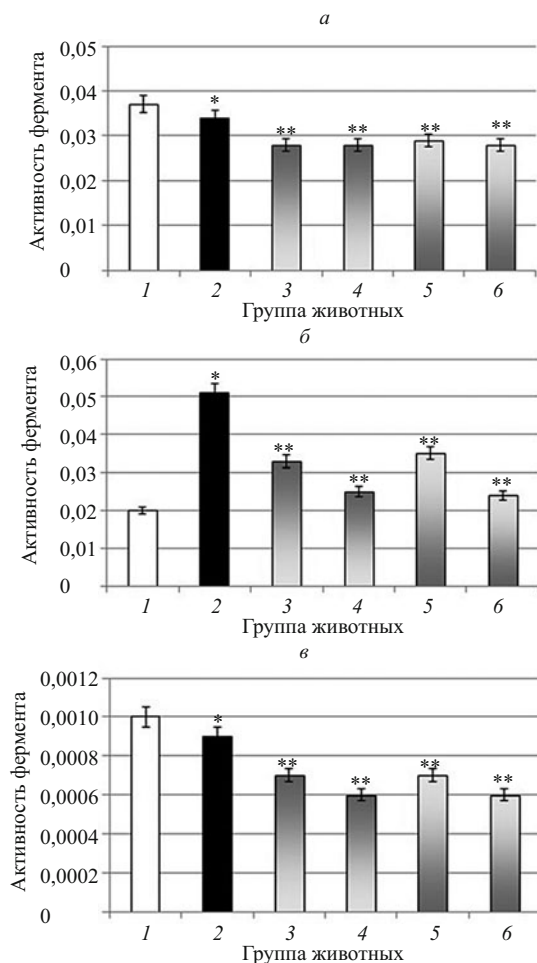


Рис. 5. Активность НАДФ-изоцитратдегидрогеназы, выраженная в виде Е на мг белка в печени (а), сердце (б) и сыворотке крови (в) крыс в норме (1), при экспериментальном гипертиреозе (2), при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг (3, 4), при введении вальдоксана в дозах 5 и 10 мг/кг (5, 6). Достоверно ($p \leq 0,05$): * — по сравнению с нормой; ** — по сравнению с патологией.

ного глутатиона, 0,37 мМ H_2O_2 , 1 ед/мл ГР. Контрольная проба не содержала восстановленный глутатион. Измерение активности ГР проводили в том же буфере, который содержал 1 мМ ЭДТА, 0,16 мМ НАДФН и 0,8 мМ окисленный глутатион. Определение активности ГТ проводили с субстратом 1-хлор-2,4-динитробензолом. Измерение активности данного фермента проводили в среде: 0,1 М калий-фосфатный-буфер (рН 7,4), содержащий 1 мМ ЭДТА, 1 мМ 1-хлор-2,4-динитробензол, 5 мМ GSH. Среда спектрофотометрирования Г6ФДГ представляла собой 0,05 мМ трис-НСl-буфер (рН 7,8), содержащий 3,2 мМ глюкозо-6-фосфат, 0,25 мМ НАДФ. Активность НАДФ-ИДГ определяли в среде 50 мМ трис-НСl-буфера (рН 7,8), содержащего 1,5 мМ изоцитрат, 0,25 мМ НАДФ. О скорости ферментативных реакций судили по изменению оптической плотности при 340 нм [17]. Поскольку при моделировании экспериментального гипертиреоза, а также при применении препаратов, способных корректировать нарушения при патологии, могут иметь место изменения содержания общего белка, то активность ферментов выражали в виде удельной активности. Это по-

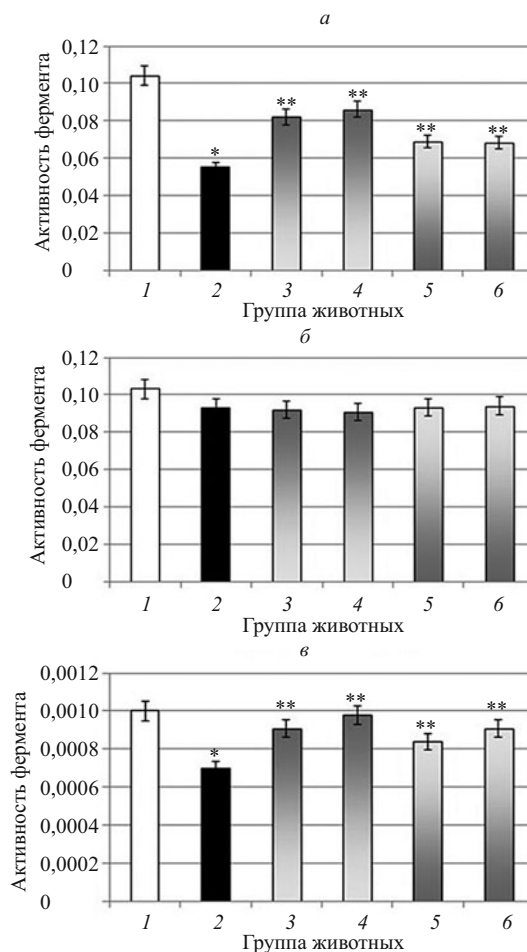


Рис. 6. Удельная активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в печени (а), сердце (б) и сыворотке крови (в) крыс в норме (1), при экспериментальном гипертиреозе (2), при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг (3, 4), при введении вальдоксана в дозах 5 и 10 мг/кг (5, 6). Достоверно ($p \leq 0,05$): * — по сравнению с нормой; ** — по сравнению с патологией.

зволяет осуществить наиболее адекватно анализ модификаций активности ферментов. За единицу ферментативной активности (Е) принимали количество фермента, катализирующее образование 1 мкмоль продукта реакции за 1 мин при температуре 25 °С. Общий белок определяли биуретовым методом.

Данные обрабатывали с использованием *t*-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

В ходе работы использовали мелатонин, изоцитрат, НАДФ, НАДФН, ЭДТА, 1-хлор-2,4-динитробензол ("Sigma", США), трис-НСl-буфер, ("Serva", Германия), глутатион окисленный и восстановленный, глюкозо-6-фосфат ("ICN", США), остальные реактивы отечественного производства марки х.ч. или ч.д.а.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных экспериментов выявлено, что введение крысам мелаксена и вальдоксана при развитии гипертиреоза сопровождается изменением удельной активности ГП и ГР в печени, в сердце и сыворот-

ке крови крыс, в сторону контрольных значений (рис. 2, 3).

Так, удельная активность ГР в сыворотке крови, снижающаяся в патологическом состоянии на 29 %, при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг увеличивалась на 21 и 22 % (рис. 3, в). При этом удельная активность ГП возрастала на 19 и 20 % по сравнению с данными, полученными для фермента из крови животных, подвергнутых гипертиреозу (рис. 2, в). Кроме того, в печени крыс удельная активность ГР и ГП, уменьшающаяся при патологии в 1,3 раза, при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг увеличивалась на 17 и 20 % (для ГР) (рис. 3, а) и 10 и 19 % (для ГП) (рис. 2, а) соответственно. Установлено, что удельная активность ГР в сердце крыс, возрастающая в патологическом состоянии на 22 %, при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг снижалась на 6 и 13 % соответственно (рис. 3, б). Активность ГП в сердце крыс при воздействии мелаксена в исследуемых дозах увеличивалась на 7 %, по сравнению с группой с ЭГ (рис. 2, б).

Вероятно, выявленные изменения активности ферментов связаны с проявлением антиоксидантной функции мелатонина, входящего в состав мелаксена, который обладает выраженной способностью связывать СР [18]. Такой механизм его действия приводит к снижению интенсивности процессов ПОЛ, и, как следствие, уменьшению функциональной нагрузки на ГП/ГР-систему.

Воздействие вальдоксана в дозах 5 и 10 мг/кг приводит к росту удельной активности ГП в сыворотке крови крыс на 8 и 13 % по сравнению со второй группой животных (рис. 2, а). При этом активность ГР увеличивается на 19 и 20 % соответственно (рис. 3, а). При введении вальдоксана в исследуемых дозах на фоне развития патологии происходит возрастание удельной активности ГП и ГР в печени крыс на 10 и 14 % соответственно по сравнению с животными с ЭГ (рис. 2, а, 3, а соответственно). Установлено, что при введении вальдоксана в дозах 5 и 10 мг/кг удельная активность ГР в сердце крыс снижалась на 11 и 20 % (рис. 3, б), активность ГП возрастала на 14 и 21 % соответственно (рис. 2, б).

Влияние вальдоксана, вероятно, взаимосвязано с особенностями структуры этого соединения, в котором индольное кольцо мелатонина замещено на нафталиновую кольцевую систему. За счет этого он обладает высокой селективностью к мелатониновым рецепторам (MT1 и MT2) [19], основная часть которых сконцентрирована на супрадиафрагматических ядрах [19]. Это обуславливает его способность влиять на уровень мелатонина, который может выступать в качестве перехватчика СР, и тем самым снижать нагрузку на антиоксидантную систему организма.

Установлено, что развитие ЭГ сопровождалось снижением удельной активности ГТ в печени в 1,4 раза, в сердце — в 2,1 раза и в сыворотке крови крыс — в 2,2 раза по сравнению с контрольным уровнем (рис. 4).

Известно, что ГТ играет главную роль в обезвреживании вторичных продуктов ПОЛ и биотрансформации ксенобиотиков [20]. В ходе реакции происходит конъюгация глутатиона с токсичными продуктами. Таким образом, наблюдаемое изменение активности ГТ может быть сопряжено с истощением пула восстановленного глутатиона в условиях чрезмерного образования АФК при интенсификации СО в процессе развития гипертиреоза.

При введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг крысам с ЭГ было выявлено увеличение удельной активности ГТ в сыворотке крови в 1,5 и 1,8 раза соответственно, а при воздействии вальдоксана — в 1,7 раза, по сравнению с уровнем при патологии (рис. 4, в). Удельная активность исследуемого фермента в печени крыс с патологией, которым вводили мелаксен в исследуемых дозах, возрастала на 20 и 22 % соответственно, при воздействии вальдоксана — на 16 и 17 % по сравнению ЭГ (рис. 4, а). Активность ГТ в сердце при введении мелаксена в дозе 5 мг/кг увеличивалась на 37 %, в дозе 10 мг/кг — на 39 %; при воздействии вальдоксана — на 25 и 30 % соответственно (рис. 4, б).

В этой связи следует отметить, что, очевидно, изменение активности ГТ под действием мелаксена и вальдоксана в сторону контрольных значений свидетельствуют о реализации мелатонином антиоксидантных свойств, благодаря которым он эффективно взаимодействует со СР с образованием малотоксичных или нетоксичных метаболизируемых в организме соединений [21]. Кроме того, из литературных источников известно, что мелатонин, помимо прямого удаления СР, способен оказывать влияние на дыхательную цепь митохондрий [22].

Отмечено, что в условиях развития ЭГ активность НАДФ-ИДГ в печени и сыворотке крови животных уменьшается, в то время как в сердце значительных изменений по сравнению с контрольным уровнем не выявлено [23]. По-видимому, это является следствием органоспецифичных изменений в метаболизме при действии высоких доз гормонов щитовидной железы.

При введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг животным с ЭГ удельная активность НАДФ-ИДГ в печени возрастала в 1,5 и 1,6 раза (рис. 5, а), в сыворотке крови — в 1,3 и 1,4 раза (рис. 5, в) соответственно, в то время как при исследовании ткани сердца достоверных изменений данного параметра не выявлено (рис. 5, б). Воздействие вальдоксана на удельную активность данного фермента в исследуемых дозах характеризовалось подобными тенденциями (рис. 5).

Удельная активность Г6ФДГ в сердце крыс при введении мелаксена в дозах 5 и 10 мг/кг уменьшалась в 1,5 и 2,0 раза, при воздействии вальдоксана в тех же дозах — в 1,5 и 2,1 раза соответственно (рис. 6, в). Введение исследуемых мелатонинергических препаратов животным с ЭГ приводило к снижению возрастающей в 1,8 раза при патологии удельной активности Г6ФДГ в сыворотке крови (рис. 6, в). Так, после инъекций мелаксена в дозе 5 и 10 мг/кг крысам с патоло-

гией активность исследуемого фермента уменьшалась в 1,2 раза, вальдоксана в тех же дозах — в 1,1 и 1,2 раза соответственно (рис. 6, в). В печени экспериментальных животных 2 группы, которым вводили мелаксен и вальдоксан, статистически значимых изменений удельной активности Г6ФДГ не выявлено (рис. 6, а). Исходя из полученных данных, можно предположить, что в изучаемых условиях основная нагрузка по снабжению глутатионовой системы восстановительными эквивалентами принадлежит Г6ФДГ.

Таким образом, применение мелаксена и вальдоксана позволяет осуществить коррекцию функционирования ферментов глутатионового редокс-цикла, а также ферментов, обеспечивающих генерирование НАДФН, для данного звена антиоксидантной системы, что свидетельствует о положительном воздействии мелатонинергических препаратов на антиоксидантный статус организма при гипертиреозе.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2014 – 2016 годы. Проект № 1090.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. H. Oppenheimer, *Molecular Basis of Thyroid Hormone Action*, London (1983), pp. 485.
2. Ю. А. Пархисенко, А. И. Жданов, А. Ю. Цуркан, *Заболевания щитовидной железы: учеб. пособие*, Изд-во ВГМА, Воронеж, (2006), сс. 116.
3. S. N. Kumari, N. Sandhya, K. M. DamodaraGowda, *Al. Ameen. J. Med. Sci.*, **4**(1), 49 – 53 (2011).
4. F. Goglia, E. Silvestri, A. Lanni, *Biosci. Rep.*, **22**(1), 17 – 32 (2002).

5. M. Sugawara, Y. Sugawara, K. Wen, et al., *Exp. Biol. Med.*, **227**(2), 141 – 146 (2002).
6. M. Aglarz, R. V. Jouyz, E. C. Viel, et al., *Am. J. Hypertension.*, № 17, 597 – 603 (2004).
7. J. Nordberga, Elias S. J. Arnéra, *Free Radical Biol. Med.*, **31**(11), 1287 – 1312 (2001).
8. M. Martiner-Cayuela, *Biochimie.*, **77**(3), 147 – 161 (1995).
9. Э. Г. Горожанская, В. Б. Ларионова, Г. Н. Зубрихина и др., *Биохимия*, **66**(2), 273 – 278 (2001).
10. Н. А. Жеребцов, Т. Н. Попова, В. Г. Артюхов, *Биохимия*, Изд-во ВорГУ, Воронеж (2002), сс. 335 – 338.
11. Л. В. Медведева, Т. Н. Попова, В. Г. Артюхов и др., *Биохимия*, **67**(6), 838 – 849 (2002).
12. С. С. Попов, А. Н. Пашков, В. И. Золоедов и др., *Биомед. химия*, **56**(3), 397 – 403 (2010).
13. Р. С. Тишенина, Т. А. Филоненко, А. В. Древаль и др., *Проблемы эндокринолог.*, **46**(6), 26 – 28 (2000).
14. К. С. Эльбекьян, А. Б. Муравьева, Е. В. Пажитнева, *Fundamental Res.*, № 9, 178 – 181 (2013).
15. V. Srinivasan, Ph. D. R. Zakaria, Z. Otman, et al., *J. Neurophysiol. Clin. Neurosci.*, **24**(3), 290 – 308 (2012).
16. V. Fernandez, K. Simizu, S. B. M. Barros, *Endocrinol.*, **129**(1), 85 – 91 (1991).
17. А. А. Агарков, Т. Н. Попова, А. Н. Веревкин и др., *Бюл. экперим. биол. и мед.*, **157**(2), 158 – 162 (2014).
18. R. J. Reiter, D-X. Tan, J. C. Mayo, et al., *Acta Biochim. Polonica*, **50**(4), 1129 – 1146 (2003).
19. M. Zupancic, C. Guilleminault, *CNS Drugs*, **20**(12), 981 – 992 (2006).
20. P. Morini, E. Casalino, C. Sblano, et al., *Int. J. Biochem.*, **23**(10), 1025 – 1030 (1991).
21. R. Hardeland, *Int. J. Biometeorol.*, **41**(2), 47 – 57 (1997).
22. P. Solís-Munoz, J. A. Solís-Herruzo, D. Fernández-Moreira, et al., *J. Pineal Res.*, **51**(1), 113 – 123 (2011).
23. С. С. Попов, А. Н. Пашков, Т. Н. Попова и др., *Проблемы эндокринолог.*, № 3, 47 – 51 (2008).

Поступила 17.06.14

EFFECT OF MELATONINERGIC DRUGS ON THE SPECIFIC ACTIVITY OF GLUTATHIONE REDOX CYCLE ENZYMES IN EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

T. N. Popova¹, A. A. Agarkov¹, M. V. Gorbenko¹, S. S. Popov², K. K. Shul'gin¹, and A. V. Semenikhina¹

¹ Voronezh State University, Voronezh, 394036 Russia

² N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, 394005 Russia

The effect of melatoninergetic drugs (melaxen and agomelatine) on the activity of glutathione antioxidant system enzymes and NADPH suppliers has been investigated under conditions of experimental hyperthyroidism at rats. The administration of these protectors at the pathology is accompanied by a change in the specific activity of glutathione reductase (GR, EC 1.6.4.2), glutathione peroxidase (GP, EC 1.11.1.9), glutathione transferase (GT, EC 2.5.1.18), NADP-isocitrate dehydrogenase (NADP-IDH, EC 1.1.1.41), and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH, EC 1.1.1.49) in liver, heart, and blood serum toward reference control values. This effect seems to be related to decrease in the load on the glutathione antioxidant system due to the effective interaction of melatonin with free radicals upon correction of the hormone level by melaxen and agomelatine.

Keywords: melatonin; melaxen; valdoxan; glutathione antioxidant system; NADPH; experimental hyperthyroidism; rats; enzymes