

Вплив есміну на метаболізм ліпідів в умовах голодування

А.С.Григор'єва, Н.Ф.Канахович,
С.О.Шаповалов, М.М.Долгая, Н.Є.Узленкова

Інститут фармакології та токсикології НАН України, Інститут тваринництва НААН України,
Інститут медичної радіології НАН України
Київ, Харків, Україна

У статті наведені результати вивчення впливу тривалого введення мікроелементного препарату есмін статевозрілим здоровим інтактним тваринам на метаболізм ліпідів та білків.

Ключові слова: есмін, голодування, ліпіди, кров, мікроелементи, Ферум.

ВСТУП

Фізіологічно нормальне функціонування органів і систем організму регламентується регулярним надходженням в організм субстратів для всмоктування, синтезу, метаболізму та виведення вуглеводів, білків та ліпідів. Дисбаланс кожного із цих процесів супроводжується розвитком низки патологічних станів та посиленням вже існуючих.

Порушення метаболізму може проявитися на всіх рівнях біологічної організації — від молекулярного та клітинного до системного та рівня організму. На клітинному рівні вони пов'язані перш за все з порушеннями механізмів саморегуляції з утворенням систем, які функціонують за принципом зворотного зв'язку, коли збільшення концентрації якогось кінцевого продукту обміну вище припустимого рівня блокує попередній етап метаболізму. Поряд з внутрішньоклітинною саморегуляцією метаболізм регулюється і більш складними механізмами — нейрогуморальними. Між вказаними шляхами регуляції метаболізму існують тісні зв'язки, і порушення кожного з них супроводжується розвитком певної патології, яка потребує негайної фармакологічної корекції [1-3].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мікроелементний склад есміну передбачає можливість препарату нормалізувати патологічні зміни основного обміну речовин в організмі, не впливаючи при цьому на їх фізіологічні параметри. Препарат есмін містить композицію мікроелементів, у якій знаходяться індивідуальні комплекси металів Zn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} з N-2,3-диметилфенілантраніловою (мефенаміновою) кислотою, а також глюконат кальцію з додаванням сполучень V^{5+} , Mo^{6+} , Se^{4+} у вигляді натрієвих солей: Na_2Se_3 , $NaVO_3$, $Na_2Mo_4 \cdot 2H_2O$. Вміст мікроелементу в 1 грамі: Zn^{2+} — 17 мг, Cu^{2+} — 3,7 мг, Co^{2+} — 0,35 мг, Cr^{3+} — 0,3 мг, Fe^{3+} — 14,5 мг, Mn^{2+} — 4 мг, V^{5+} — 0,05 мг, Mo^{6+} — 0,75 мг, Se^{4+} — 0,25 мг, N-2,3-диметилфенілантранілової кислоти — 412 мг, глюконату кальцію — 180 мг та крохмаль, цукор, аеросил — до 1 г.

Для підтвердження такого припущення вивчення впливу есміну на метаболізм ліпідів проводилося в двох напрямках: по-перше, вивчався вплив препарату та жировий обмін в умовах тривалого (6-місячного) введення інтактним тваринам, по-друге — визначалася роль мікроелементного комплексу на основний метаболізм ліпідів в умовах аліментарного голодування з подальшим фізичним виснаженням [4].

Для вивчення метаболізму ліпідів та білків в умовах тривалого (6-місячного) введення есміну (добова доза 100 мг/кг) використовували статевозрілих здорових білих щурів лінії Вістар обох статей, які були розподілені на групи (контроль — без введення препарату та чотири експериментальні групи відповідно до динаміки спостереження). Досліди виконані на білих щурах. При цьому були використані здорові статевозрілі тварини обох статей віком 2,5-3 місяці та масою тіла 200-220 г.

З дослідних тварин комплектували три групи: контрольну (отримували крохмальний клейстер об'ємом 5 мл/кг) та дві дослідні, тварини однієї з яких отримували есмін, а іншої групи препарат порівняння — краплі Береша. Еквівалентність доз препаратів визначалася за вмістом заліза препаратів і складала відповідно 25 мг/кг і 2 мл/кг. Досліджувані препарати вводили у вигляді завису в крохмальному клейстері протягом одного тижня. Далі тварин переміщали в порожні клітки на голодну діету при необмеженому доступі до води. Тривалість голодування — 48 годин, після чого щурам знову вводили досліджувані препарати. Через 1 годину тварини піддавалися фізичним навантаженням (плаванню з вантажем 20% від маси тіла) до повного виснаження (перебування на дні басейну більше 5 с), медичним ефіром проводили евтаназію тварин. Критеріями оцінки впливу есміну та крапель Береша на основний обмін як при тривалому введенні, так і на фоні голодування були: зміна маси тіла та окремих органів, рівень загальних ліпідів та білків та продуктів їх метаболізму в сироватці крові, стан слизових оболонок шлунка, працездатність тварин, морфологічний склад периферичної крові та гістохімічна характеристика внутрішніх органів.

Визначення вмісту вказаних біохімічних показників проводили за загальноприйнятими методами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Про стан метаболізму ліпідів та білків судили відповідно за вмістом загальних ліпідів та білків, концентрації сечовини, азоту сечовини та залишкового азоту в сироватці крові (табл. 1).

Голодування — це стан організму людини чи тварин, який настає або при повному припиненні надходження їжі (гостре або повне голо-

дування) або при надходженні її в кількості, недостатній для задоволення потреб організму (хронічне, або неповне голодування) [8]. Це, зокрема, білкове, жирове, вуглеводне, мінеральне, безводне, безвітамінне голодування.

При повному голодуванні життя організму підтримується за рахунок утилізації в процесах обміну та виробітку енергії наявних запасів споживчих матеріалів, головним чином жирів) та продуктів, які вивільнилися при поступовій атрофії частини власних тканин і структур організму. Загальне утворення енергії протягом голодування поступово знижується відповідно до падіння маси тіла, хоча інтенсивність утворення енергії та загального обміну залишається майже постійною протягом усього голодування і регулюючі їх механізми продовжують функціонувати майже до періоду агонії.

Розвиток повного голодування супроводжується трьома періодами: початковий, пристосувальний період, або період неекономного витрачання енергії (1-2 дні); період відносно рівномірної витрати власних білків та енергетичних ресурсів і відносного пристосування організму до життя в умовах голодування (найбільш тривалий); період тканинного розпаду й інтоксикації, передагональних порушень обміну і життєво важливих функцій організму, який закінчується комою та смертю організму. Основні життєві функції організму протягом першого та другого періоду коливаються в межах, близьких до фізіологічних норм, але прогресивно розвивається недостатність їх регуляції й обмеження адаптивних реакцій, які проявляються особливо виразно при різних навантаженнях. Враховуючи всі клінічно-лабораторні дані про порушення основного обміну речовин в умовах голодування та підсилення цих порушень додатковими стресовими навантаженнями, найбільш доцільною моделлю впливу есміну на стан метаболічних процесів вважається

ТАБЛИЦЯ 1

Вплив есміну на ліпідний та білковий обмін при тривалому введенні тваринам (щури, n=6)

Показники	Контроль	Термін введення есміну (доба)			
		30	60	90	180
Загальні ліпіди, г/л	3,71±0,15	3,96±0,42 P>0,05	4,52±0,60 P>0,05	3,95±0,15 P>0,05	3,40±0,44 P>0,05
Загальний білок, г/л	72,1±2,50	74,00±6,20 P>0,05	66,00±5,72 P>0,05	63,00±4,80 P>0,05	72,00±1,70 P>0,05
Сечовина, ммоль /л	2,68±0,27	2,56±0,44 P>0,05	2,02±0,12 >0,05	1,98±0,24 P>0,05	2,68±0,32 P>0,05
Азот сечовини, мг/100 мл	7,51±0,78	7,15±1,23 P>0,05	5,6±0,36 P>0,05	5,53±0,66 P>0,05	7,51±0,90 P>0,05
Залишковий азот, ммоль/л	18,05±1,62	17,69±2,64 P>0,05	15,7±0,72 P>0,05	15,95±0,44 P>0,05	18,0±1,92 P>0,05

ТАБЛИЦЯ 2

Вплив есміну на деякі показники стану організму та ліпідного обміну у тварин в умовах голодування

Показники	Контрольна група		Есмін		Краплі Береша	
	Вихідні дані	Після голодування	Вихідні дані	Після голодування	Вихідні дані	Після голодування
Маса тіла, г	214±10,03	193,8±8,9	192,1±4,2	187,0±5,45#	210,0±4,8	204,0±7,6
Температура тіла, °С	38,2±0,04	37,5±0,03	38,2±0,02	38,0±0,02#	8,3±0,05	37,9±0,06*
Плавання, с	850±21,01	559±35,9*	850±11,5	825±10,8#	850±11,7	820,0±15,2#
pH крові	7,36±0,002	7,22±0,002*	7,36±0,002	7,32±0,001*#	—	—
PO ₂ , мм рт.ст.	55,2±2,55	50,8±2,22	56,9±1,25	54,8±2,22	—	—
PCO ₂ , мм рт.ст.	31,5±1,80	45,0±1,90*	34,2±2,75	37,7±2,00#	—	—
Загальні ліпіди, г/л	4,2±0,24	5,56±0,28*	4,2±0,09	4,8±0,2*#	4,3±0,2	4,9±0,4
Тригліцериди, ммоль/л	1,16±0,12	1,69±0,12*	1,20±0,08	1,32±0,06*#	1,16±0,10	1,24±0,15
Ліпопротеїди, мг%	64,4±2,4	82,8±4,4*	64,4±3,30	72,8±4,80#	65,4±5,22	84,5±7,00*#
Холестерин, ммоль/л	4,3±0,32	5,52±0,30*	4,4±0,25	4,7±0,32#	4,3±0,2	5,12±0,2*#

Примітки: * – вірогідність різниці відносно вихідних даних даної групи ($P<0,05$); # – вірогідність різниці відносно тварин контрольної групи ($P<0,05$); \$ – вірогідність різниці відносно тварин, що отримували препарат порівняння ($P<0,05$).

голодування з наступними фізичними навантаженнями плаванням [6].

Патологічні зміни в обміні ліпідів, зокрема тригліцеридів та жирних кислот, можуть виникати в результаті багатьох факторів, основними серед яких є порушення всмоктування та виділення жирів, порушення транспорту жирів в тканинах, надмірне накопичення жирів в органах, які не відносяться до жирової тканини (жирова інфільтрація та жирова дистрофія), порушення проміжного жирового обміну, порушення жирового обміну в жировій тканині (надмірне або недостатнє його утворення та відкладання) та ін. [7, 8].

Однією з основних умов нормального всмоктування жиру є його емульгування, розпад на гліцерин і жирні кислоти та утворення сполук з жовчаними кислотами. Ці процеси залежать від наявності панкреатичної ліпази, нестача якої та дефіцит жовчних кислот спричиняють серйозні порушення всмоктування жирів та появу стеатореї (різке збільшення ліпідів у калі). Стеаторея виникає зазвичай при використанні антибіотиків (неоміцину сульфату, хлортетрацикліну гідрохлориду та ін.), які подавляють ліполіз [6]. Процеси всмоктування порушуються і при надмірному вживанні солей кальцію та магнію за рахунок утворення нерозчинних у воді солей жирних кислот (мила), які виводяться через кишечник [5], при зміні активності фосфорилування, при отруєнні деякими хімічними сполуками, при нестачі коркової речовини наднирників, при авітамінозах А і В, коли порушується утворення ферментів, необхідних для ресинтезу тригліцеридів, при нестачі холіну та ін. У нормальних умовах організмом засвоюється біля 95% ліпідів. При

порушенні жирового обміну часто спостерігається гіперглікемія (аліментарна, ретенційна, транспортна), коли рівень жирів підвищується до 3,5–8 г/л. В організмі жири окислюються або депонуються. При зниженні активності гідролітичних або окислювальних ферментів (при отруєнні фосфором, станумом, хлороформом, при вірусній та токсикоінфекціях, авітамінозах, голодуванні та ін.) спостерігається порушення глікогенотворюючої функції та накопичення жирів за межами клітин жирової тканини, зокрема в печінці. У зв'язку з відкладенням великої кількості жиру та збільшенням навантаження на основні життєво важливі органи спостерігаються різні функціональні зміни в них та порушення метаболізму. Перш за все порушується обмін у жировій тканині, де підвищується швидкість синтезу тригліцеридів та ліпопротеїдів, порушується здатність до мобілізації жирових резервів, розвивається гіперліпідемія, підвищується рівень вільних жирних кислот, гіперхолестеринемія, гіпербеталіпопротеїдемія, гіперфосфатемія, гіпергліцеридемія [7]. Мобілізація великої кількості жиру з депо і перехід його в кров зумовлює появу в плазмі крові найдрібніших частинок жиру (ліпемія). У печінці спостерігається жирова інфільтрація, а окислення в печінці великої кількості продуктів розщеплювання ліпідів супроводжується збільшенням утворення кетонів, кетонемією і кетонурією, що спричиняє появу метаболічного ацидозу.

Отримані під час експерименту дані узагальнені і наведені в табл. 2.

Есмін при профілактичному застосуванні сприяє зниженню інтенсивності характерних для голодування порушень з боку як соматич-

них, так і метаболічних показників: зниження температури та маси тіла тварин менш суттєві, ніж у тварин контрольної групи; кислотно-лужний стан крові завдяки зниженню ступеня ацидозу залишається більш стабільним; якісний характер порушень ліпідного обміну хоча й адекватний такому у тварин контрольної групи, але рівень ліпідів при застосуванні есміну значно знижується.

При застосуванні препарату порівняння — крапель Береша — характер впливу на показники, які аналізуються, практично не відрізняється від групи тварин, які напередодні голодування отримували есмін: під дією крапель зменшувався негативний вплив голодування на кислотно-лужну рівновагу крові, рівень ліпідів, тригліцеридів, ліпопротеїдів, холестерину, на температуру та масу тіла, хоча цей вплив проявлявся в меншій мірі, ніж при введенні есміну.

ВИСНОВКИ

За отриманими даними, мікроелементний препарат есмін при тривалому введенні статевозрілим здоровим інтактним тваринам практично не впливає на метаболізм ліпідів та білків.

Аналізуючи отримані результати, очевидно, що 48-годинне голодування з наступним надмірним фізичним динамічним навантаженням спричиняє суттєві зміни діяльності організму та жирового обміну, це супроводжується зниженням температури тіла та працездатності тварин, розвитком метаболічного ацидозу, підвищенням рівня ліпідів, тригліцеридів, ліпопротеїдів, холестерину, спостерігається тенденція до зниження маси тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Комплексоутворення як спосіб підвищення нешкідливості сполук мікроелементів / Г.С.Григор'єва, Л.М.Киричок, Н.Ф.Конахович та співавт. // Совр. проблемы токс. — 1998. — №1. — С.21-23.
2. Координационные соединения металлов в медицине / Крисс Е.Е., Волченскова И.И., Григорьева А.С. и др. — К.: Наукова думка, 1986. — 216 с.
3. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: КМК, 2000. — 537 с.
4. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма: справочное пособие / И.А.Волчегорский [и др.]. — Челябинск, 2000. — 167 с.
5. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — №3.
6. Jensen M.D., Ekberg K., Landau B.R. Lipid metabolism during fasting // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 281. — E789-E793.
7. Aksungar F.B., Eren A., Ure S. et al. Effects of intermittent fasting on serum lipid levels, coagulation status and plasma homocysteine levels // Ann. Nutr. Metab. — 2005. — №2. — P. 77-82.
8. Moreni M., Lombardi A., de Lange P. et al. Fasting, lipid metabolism, and triiodothyronine in rat gastrocnemius muscle: interrelated roles of uncoupling protein 3, mitochondrial thioesterase, and coenzyme Q // The FASEB J. — 2003. — №17. — P. 1112-1114.

А.С.Григорьева, Н.Ф.Конахович, С.О.Шаповалов, М.Н.Долгая, Н.Е.Узленкова. Влияние эсмина на метаболизм липидов в условиях голодания. Киев, Харьков, Украина.

Ключевые слова: эсмин, голодание, липиды, кровь, микроэлементы, Ферум.

В статье приведены результаты изучения влияния длительного введения микроэлементного препарата эсмин половозрелым здоровым интактным животным на метаболизм липидов и белков.

A.S.Grygorieva, N.F.Kanahovich, S.O.Shapovalov, M.N.Dolgaya, N.E.Uzlenkova. Influence of esmin on lipids metabolism at fatigue. Kyiv, Kharkiv, Ukraine.

Key words: esmin, fasting lipids, blood micronutrients, Ferum.

The results of studying the influence of prolonged administration of microelement preparation esmin of healthy intact animals on the metabolism of lipids and proteins.

Надійшла до редакції 13.09.2010 р.