

УДК 616.43-01/-009]-092.19

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У КРЫС С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Клищ И.М., Мялюк О.П., Осинчук Р.Р., Марущак М.И.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского
МЗО Украины», Тернополь

В статье приведены результаты показателей эндогенной интоксикации у крыс с алиментарным ожирением. При оценке состояния эндогенной интоксикации установлено, увеличение через 28 суток общего уровня веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови (в 2,0 раза), общего уровня веществ низкой и средней молекулярной массы эритроцитов (в 1,7 раза), катаболического пула в плазме крови (в 2,4 раза), катаболического пула плазмы в % от общего пула (в 1,2 раза), относительно контроля ($p < 0,05$). Подытожено, что в условиях алиментарного ожирения развивается эндогенная интоксикация, которая характеризуется количественным нарастанием и качественным перераспределением веществ низкой и средней молекулярной массы между плазмой крови и эритроцитами преимущественно катаболического происхождения, что негативно влияет на их элиминацию почками.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, ожирение, эксперимент

ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE RATS WITH ALIMENTARY OBESITY

Klishch I.M., Myalyuk O.P., Osinchuk R.R., Marushchak M.I.

Ternopil State Medical University named after I.Y. Gorbachevsky MOH of Ukraine, Ternopil

The article presents the results of endogenous intoxication in the rats with alimentary obesity. In assessment of endogenous intoxication, it was found increasing the overage level of low and medium weight plasma molecules (2,0 times), the overage level of low and medium weight erythrocytes molecules (1,7 times), catabolic pool plasma levels (2,4 times), % of catabolic plasma pool to the total pool (1,2 times), relative to control ($p < 0,05$) after 28 days of experiment. It was summarized, that in case of alimentary obesity develops endogenous intoxication, which is characterized by a quantitative and qualitative increasing of redistribution of low and medium weight molecules between plasma and erythrocytes predominantly catabolic origin, which negatively affects on their elimination by the kidneys.

Keywords: endogenous intoxication, obesity, experiment

Стремительный рост числа больных с алиментарным ожирением обуславливает большой интерес современной науки к изучению данной проблемы. Многие исследования последних лет были сосредоточены на идентификации молекулярных основ, нейронных взаимосвязей и метаболических путей, участвующих в контроле массы тела и регулировании приема пищи [6, 11]. В этой статье мы рассмотрим выраженность эндогенной интоксикации в условиях алиментарного ожирения, поскольку мнения ученых расходятся относительно данного механизма. Так, Rauchhaus M. и соавт. доводят тесную связь холестерина и уровня эндогенной интоксикации, при этом отмечая, что циркулирующие липопротеиды, обогащенные холестерином, являются естественными неспецифическими ингибиторами эндотоксикоза [9]. Pim van der Harst и соавт. показали, что при снижении уровня холестерина крови на 1 ммоль/л смертность возрастает на 25% [8]. С другой стороны, Ушакова Т.Ю. утверждает, что синдром алиментарного ожирения сопровождается значительным эндотоксикозом [5]. Метаболические нарушения при хронических заболеваниях чаще всего связаны с накоплением в крови патологически высоких концентраций продуктов липидного и углеводного об-

мена, промежуточных метаболитов и аномальных соединений, которые обладают токсическими свойствами, что может привести к развитию эндогенной интоксикации [1]. По современным представлениям развитие эндогенной интоксикации связано с приоритетной ролью в оценке токсичности внутренней среды организма молекул средней массы, к которым относятся небелковые производные различной природы. Рядом исследований показано, что затяжное течение и хронизация патологических состояний могут быть ассоциированы с накоплением в крови своевременно не элиминированных конечных и промежуточных продуктов обмена в виде молекул средней массы [9].

Поэтому, целью нашей работы было исследовать интенсивность эндогенной интоксикации у крыс с алиментарным ожирением.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проводили на половозрелых нелинейных белых крысах-самцах массой 160,0 – 200,0 г в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding principles for Biochemical research involving animals» (Geneva, 1990) и в соответствии с Общими принципами экспериментов на животных, одобренными на Национальном конгрессе по биоэтике (Киев, Украина, 2001). Крысы находились в надлежащих санитарно-гигиенических

условиях вивария ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗО Украины».

Экспериментальная модель алиментарного ожирения воспроизводилась путем применения индуктора пищевого влечения – натриевой соли глутаминовой кислоты в соотношении 0,6:100,0 и высококалорийной диеты, которая состоит из стандартной пищи (47%), сладкого концентрированного молока (44%), кукурузного масла (8%) и растительного крахмала (1%). Контроль воспроизведения алиментарного ожирения осуществляли путем взвешивания животных, измерения назально-анальной длины и расчета индекса массы тела (ИМТ) (деления массы тела в килограммах на длину в метрах в квадрате) [7].

Животных разделили на три группы: контрольная группа – интактные животные (6 крыс); первая опытная группа – срок наблюдения через 14 дней после начала эксперимента при ИМТ > 25 (12 крыс); вторая опытная группа – через 28 дней после начала эксперимента при ИМТ > 30 (12 крыс).

Животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Синдром эндогенной интоксикации оценивали по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в плазме крови, эритроцитах и моче экстракционно-спектрофотометрическим методом [5]. Забор венозной крови и мочи проводили до начала эксперимента (контроль), через 14 (первая опытная группа) и 28 суток (вторая опытная группа) после начала эксперимента. Методика определения ВНиСММ следующая: крупномолекулярные частицы плазмы крови, эритроцитов и мочи осаждали 15 % раствором трихлоруксусной кислоты. Трихлоруксусные экстракты плазмы крови и эритроцитов замеряли на спектрофотометре СФ-200 на длинах волн 242, 254 и 282 нм, трихлоруксусные экстракты мочи – на длинах волн 236, 254 и 282 нм. Полученные результаты выражали в условных единицах оптической плотности (ус.ед.). На основе полученных данных рассчитывали показатели, которые помогают оценить интенсивность эндогенной интоксикации:

Ко – общий пул ВНиСММ в плазме

$$Ko = (e242 + E254 + E282) \times 40 \text{ ум.од.};$$

Кк – величина катаболического пула ВНиСММ плазмы:

$$Kk = (e242 + E254) \times 12 \text{ ус.ед.};$$

Кк% – катаболический пул плазмы: $k\% = k / K \times 100\%$; ИКП – интенсивность катаболических процессов в плазме

$$ИКП = (e242 + E254) / (E254 + E282), \text{ ус.ед.};$$

К1 – показатель распределения РНиСММ между белками плазмы крови и гликокаликса эритроцитов: $K1 = (e242 + E254 + E282) \text{ пл.} / (e242 + E254 + E282) \text{ эр.}, \text{ ус.ед.}$; К2 – характеристика процесса элиминации, что указывает на способность почек к выводу продуктов эндотоксикоза: $K2 = (E236 + E254 + E282) \text{ моча} / ((e242 + E254 + E282) \text{ пл.} + (E242 + E254 + E282) \text{ эр.}), \text{ ус.ед.}$

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с помощью программного обеспечения «Excel» (Microsoft, США) и «STATISTICA» 6.0. («Statsoft», США) с использованием непараметрических методов оценки полученных данных. Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (М), ее дисперсии и ошибки средней (m). Достоверность различий значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью критерия Мана-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

При условиях патологического процесса эндотоксигенами выступают продукты перекисного окисления, которые ведут к образованию токсичных молекул средней массы [2]. При оценке состояния эндогенной интоксикации установлено, что при условии алиментарного ожирения активация свободнорадикального окисления вела к росту через 28 суток общего уровня ВНиСММ в плазме крови (в 2,0 раза), общего уровня ВНиСММ эритроцитов (в 1,7 раза), катаболического пула ВНиСММ в плазме крови (в 2,4 раза), катаболического пула плазмы в % от общего пула (в 1,2 раза), относительно контроля ($p < 0,05$) (табл. 1, 2). Полученные данные свидетельствуют о несостоятельности печени выполнять в полном объеме детоксикационную функцию [3]. В то же время уровень ВНиСММ эритроцитов уже на 14-е сутки увеличивался в диапазоне волн 254-282 нм (табл. 1). Анализируя распределение ВНиСММ между белками плазмы крови и гликокаликса эритроцитов установлено, что через 14 дней эксперимента показатель К1 уменьшился на 15,1% относительно контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о возрастании количества метаболитов, сорбированных на гликокаликсе или находящихся внутри эритроцитов, что является компенсаторной реакцией. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что рецепторы плазматических мембран, специфически связывающих различные соединения, представляют собой важнейшие функциональные элементы клетки, поэтому нарушение мембранного связывания может вызвать изменения отдельных свойств плазматической мембраны и повлиять на метаболизм клетки в целом [4]. Через 28 суток опыта показатель К1 вырос на 18,9% относительно данных контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышенном выделении эритроцитами в плазму крови продуктов нарушенного метаболизма через пораженные клеточные мембраны, при этом структурно-функциональная дезорганизация двойного липидного слоя в мембранах связана с активацией липопероксидации.

Анализ показателя, характеризующего способность почек к выводу продуктов эндотоксикоза, свидетельствовал о том, что на фоне отсутствия изменений общего пула ВНиСММ в моче уже через 14 дней экспериментального алиментарного ожирения нарушались процессы элиминации токсинов (показатель К2 уменьшился на 16,0% по отношению к норме). У второй опытной группе показатель К2 был ниже на 37,1% по сравнению с данными первой группы и на 47,2% – относительно контроля ($p < 0,05$) (табл. 1, 2).

Полученные данные указывают на низкую способность почек к выводу продуктов эндотоксикоза. Одной из причин низкой элиминации почек может быть нарушение их функции в условиях алиментарного ожирения, что также отмечено в некоторых исследованиях [10].

Важность полученных результатов связана с тем, что выявленный нами рост веществ низкой и средней молекулярной массы при алиментарном ожирении может играть роль триггерного механизма в общей генерации патологического процесса.

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации у крыс при условиях диет-индуцированного ожирения

Показатель	Контроль	1-я опытная группа	2-я опытная группа
	плазма крови		
E242	0,06±0,01	0,07±0,01	0,14±0,01; p _{1,2} <0,05
E254	0,15±0,01	0,17±0,01	0,37±0,02; p _{1,2} <0,05
E282	0,23±0,02	0,23±0,02	0,37±0,01; p _{1,2} <0,05
	эритроциты		
E242	0,16±0,01	0,20±0,01	0,30±0,01; p _{1,2} <0,05
E254	0,46±0,02	0,56±0,02; p ₁ <0,05	0,70±0,02; p _{1,2} <0,05
E282	0,20±0,02	0,29±0,02; p ₁ <0,05	0,39±0,01; p _{1,2} <0,05
	моча		
E236	0,48±0,02	0,49±0,02	0,47±0,01
E254	0,44±0,02	0,45±0,01	0,43±0,01
E282	0,40±0,03	0,41±0,03	0,38±0,02

Примечание. Здесь и в следующей таблице: p₁ – разница достоверна относительно контроля, p₂ – разница достоверна между опытными группами.

Таблица 2

Показатели интенсивности эндогенной интоксикации у крыс при условиях диет-индуцированного ожирения

Показатель	контроль	1-я опытная группа	2-я опытная группа
K _{о плазма}	17,33±0,90	18,87±0,91	34,87±1,02; p _{1,2} <0,05
K _{о эритроциты}	32,63±0,78	42,07±0,91	55,50±0,96; p _{1,2} <0,05
K _{о моча}	52,70±1,74	53,70±1,26	50,73±1,20; p _{1,2} <0,05
K _к	2,50±0,20	2,85±0,13	6,05±0,29; p _{1,2} <0,05
K _к , %	14,54±0,84	15,22±0,73	17,30±0,47; p _{1,2} <0,05
IKп	0,56±0,04	0,60±0,03; p ₁ <0,05	0,69±0,02; p _{1,2} <0,05
K1	0,53±0,02	0,45±0,02; p ₁ <0,05	0,63±0,03; p _{1,2} <0,05
K2	1,06±0,04	0,89±0,03; p ₁ <0,05	0,56±0,02; p _{1,2} <0,05

Выводы

В условиях экспериментального алиментарного ожирения развивается эндогенная интоксикация, которая характеризуется количественным нарастанием и качественным перераспределением веществ низкой и средней молекулярной массы между плазмой крови и эритроцитами преимущественно катаболического происхождения, что негативно влияет на их элиминацию почками.

Список литературы

1. Ведунова М.В. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Добротина // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2008. – № 2. – С. 87-90.
2. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Укр. біохім. журн. – 2008. – №6. – С. 5–18.
3. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. – СПб.: Интермедика, 1999. – 636 с.
4. Семко Г.О. Окиснювальна деструкція білків сироватки крові та структурно-функціональний стан еритроцитів

у хворих на псоріаз / Г.О. Семко // Досягнення біології та медицини. – 2004. – № 2 (4). – С. 99–101.

5. Уракова Т.Ю. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением // Т.Ю. Уракова, Н.С. Лысенкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 5. – С. 39-45.
6. Cota D., Marsicano G., Lutz B. [et al.] Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake // International Journal of Obesity, 2003, vol. 27, pp. 289–301. 2
7. Jeyakumar S.M., Vajreswari A., Giridharan N.V. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. Obesity, 2006, no14, pp. 52-59.
8. Pim van der Harst, Adriaan A. Voors, Wiek H. van Gilst, [et al.] Statins in the treatment of chronic heart failure // Biological and clinical considerations Cardiovascular Research, 2006, vol. 771, no 3, pp. 443-454.
9. Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W. [et al.] The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 2003, vol. 42, pp. 1933–1940.
10. Tumanyan S.S., Tumanyan S.V., Rymashevski A.N. Predictors of renal dysfunction and its correction in women with preeclampsia and alimentary obesity. Anesteziol. Reanimatol., 2015, vol. 60, no 1, pp. 42-44.
11. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity. N Engl J Med, 2002, vol. 346, pp. 591–602.