

# СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДОРΟΣЛИХ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ ПРИ ГІПЕРКАЛОРИЙНОМУ ХАРЧУВАННІ

А.Л. ЗАГАЙКО, Л.М. ВОРОНІНА, К.В. СТРЕЛЬЧЕНКО

*Кафедра біохімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків*

*Ключові слова:* метаболічний синдром, обмін ліпідів, хом'ячки.

## ВСТУП

Метаболічний синдром (МС) — симптомокомплекс, що включає інсулінорезистентність, хронічну компенсаторну гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози та/або цукровий діабет (ЦД) 2 типу, збільшення маси тіла або виражене ожиріння з надлишковим відкладенням жиру за андройдним типом, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛВЩ), гіпертригліцеридемію, високий рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ), схильність до тромбоутворення, гіперурикемію, мікроальбумінурію [4, 5]. Окремі складові МС можуть бути присутніми або відсутніми в кожному окремому випадку, проте кожен з них є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема атерогенезу. Останнє пов'язується з підвищенням в сироватці крові загального вмісту ліпопротеїнів, а також змінам у ліпопротеїдному спектрі плазми крові у бік атерогенних фракцій [3]. Результати клінічних досліджень свідчать, що при ожирінні спостерігається зменшення кількості інсулінових рецепторів. Це призводить до інсулінорезистентності і, відповідно, гіперінсулінемії, яка є потужним ліпотропним агентом і сприяє накопиченню жирової тканини переважно в ділянці верхньої половини тулуба та черевної порожнини [3, 4, 5]. Абдомінальне ожиріння є однією з основних причин розвитку МС. Вільні жирні кислоти (ВЖК), потрапляючи до системного кровотоку, порушують функцію інсулінових рецепторів і посилюють інсулінорезистентність (ефект ліпотоксичності) [4]. Разом з тим, відома більша схильність жінок, особливо

старшого віку, до ожиріння. Проте експериментальні роботи, присвячені статевим та віковим розбіжностям розвитку МС, поодинокі.

Метою даною роботи було дослідження статевих відмінностей змін деяких показників обміну ліпідів сирійських хом'ячків з метаболічним синдромом.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використовували сирійських хом'ячків різної статі та віку. Дослідні тварини були поділені на групи: інтактні тварини та тварини, яких утримували на дієті, що містить 29% жиру (переважно насичені ліпіди) з додаванням фруктози [5]. Тварин брали в дослід через 5 тижнів з моменту початку експерименту. Тварин декапітували під хлоралозо-уретановим наркозом. Вміст загальних ліпідів (ЗЛ) визначали в реакції з ваниліновим реактивом. Вміст триацилгліцеролів (ТГ) визначали по реакції із хлоридним фенолгідразином [1]. Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) вимірювали за допомогою утворення їх купрумівих солей та їх подальшою реакцією з диетилдітіокарбаматом [1]. Вміст загального холестеролу (ЗХ) визначали за реакцією з хлоридним залізом [1]. Фракції ЛВЩ та ЛНЩ+ЛДНЩ (апо-В-ЛП) розділяли центрифугуванням сироватки крові, до якої попередньо додавали розчини гепарину та  $\text{CaCl}_2$  в присутності ЕДТА. Вміст фракцій ліпопротеїнів визначали турбідиметрично. Вміст дієнових кон'югатів визначали спектрофотометрично в гептан-ізопропанольних екстрактах [2]. Вміст загальних гідроперекисів вимірювали

за реакцією з тiocіанатом амонію [2]. Визначення кількості  $\alpha$ -токоферолу ( $\alpha$ -ТЛ) проводили за кольоровою реакцією з двовалентним залізом; до результатів визначення вносили поправку на присутність холестеролу. Вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Вміст аскорбінової кислоти (АК) визначали спектрофотометрично в реакції з 2,4 динітрофенолом. Вміст відновленого глутатіону (ВГ) визначали за реакцією з алоксаном. Активність глутатіонредуктази (ГР) визначали за окисненням НАДФН( $H^+$ ). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Манна-Уїтні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В таблиці 1 наведено дані про зміни ваги тіла хом'ячків протягом моделювання метаболічного синдрому. Як видно з цієї таблиці, прирост ваги у тварин, що отримували збагачену фруктозою та енергією діету, був більш істотним, ніж у тварин, що одержували стандартну діету. При цьому, в той час, як у самців така різниця спостерігалася незалежно від віку, у самиць більш істотно набирали вагу лише дорослі тварини.

Разом з тим, привертає увагу і те, що для самців була характерна більш широка варіабельність ваги в межах кожної групи, ніж для самиць. Це також свідчить про більш істотні та одноманітні вікові зміни метаболізму самиць.

Зростання ваги тіла дослідних тварин супроводжувалося і змінами їх біохімічних показників. Як видно з даних, наведених в таблиці 2, у дослідних тварин в сироватці крові спостерігається досить типова для метаболічного синдрому картина: гіперліпідемія, атерогенні зміни розподілу фракцій ліпопротеїнів, активація вільнорадикального окиснення. Надлишок ВЖК, які є субстратами для синтезу ТГ, призводить при МС до збільшення продукції ЛДНЦ. Рівень ЛВЩ, навпаки, знижується. Крім цього, відбуваються зміни в складі ЛНЦ — утворюються окислені ЛНЦ, що характеризуються високим ступенем атерогенності. Активація вільнорадикального окиснення супроводжується зменшенням вмісту антиоксидантів — водорозчинних (АК) та жиророзчинних ( $\alpha$ -Т). При цьому слід відзначити, що механізми атерогенних змін розподілу фракцій ліпопротеїнів у тварин різної статі різні: для самців більш характерне зростання вмісту ЛНЦ+ЛДНЦ (Апо-В-ЛП),

Таблиця 1

Приріст ваги золотистих хом'ячків при експериментальному метаболічному синдромі, %, n=6

Стать	Самці				Самиці			
	Вік	4 тиж		10 тиж		4 тиж		10 тиж
Група	Інтакт	МС	Інтакт	МС	Інтакт	МС	Інтакт	МС
Приріст ваги, %	21,22± ±5,04	33,07± ±3,62*	4,9± ±0,7	33,38± ±8,83*	25,40± ±8,10	33,989± ±6,04	7,10± ±2,19	26,34± ±1,06*

\* — зміни вірогідні,  $p < 0,05$  до інтакту.

Таблиця 2

Зміни показників ліпідного обміну в сироватці крові золотистих хом'ячків при метаболічному синдромі,  $M \pm m$ , n=6

Стать	Вік	Група	ЗЛ, мг/мл	ЗЛП, мг/мл	ТГ, мг/мл	ВЖК, ммоль/л	ЗХ, ммоль/л	Апо-В-ЛП, мг/мл	ЛВЩ, мг/мл	АК, мкмоль/л	$\alpha$ -Т, нмоль/мл	ДК в Апо-В-ЛП, нмоль/мл
Самці	4 тиж	Інт	5,31± ±0,31	5,88± ±0,25	1,06± ±0,07	1,02± ±0,07	2,93± ±0,19	4,72± ±0,23	1,11± ±0,05	69,01± ±2,18	9,25± ±0,63	36,34± ±2,07
		МС	7,25± ±0,17*	7,72± ±0,15*	1,56± ±0,09*	1,44± ±0,29*	3,56± ±0,10*	6,68± ±0,15*	0,98± ±0,07	90,27± ±2,94*	7,35± ±0,23*	52,17± ±0,97*
	10 тиж	Інт	6,25± ±0,39	6,72± ±0,33	1,57± ±0,22	1,64± ±0,16	2,84± ±0,15	5,66± ±0,34	1,01± ±0,02	70,88± ±2,32	7,69± ±0,33	27,32± ±0,50
		МС	7,29± ±0,21*	7,77± ±0,18*	2,00± ±0,13	2,29± ±0,25*	3,71± ±0,18*	6,68± ±0,21*	0,85± ±0,08	106,27± ±2,58*	6,61± ±0,30	40,12± ±0,74*
Самиці	4 тиж	Інт	3,48± ±0,31	4,01± ±0,31	0,79± ±0,04	0,91± ±0,42	2,32± ±0,34	2,92± ±0,34	1,17± ±0,07	78,12± ±1,25	12,09± ±0,42	22,47± ±0,70
		МС	4,04± ±0,20	4,49± ±0,23	0,81± ±0,04	0,85± ±0,03	2,00± ±0,07	3,24± ±0,25	1,22± ±0,06	85,29± ±1,09*	4,98± ±0,16*	24,55± ±0,47
	10 тиж	Інт	4,79± ±0,24	5,31± ±0,53	0,97± ±0,025	0,85± ±0,04	2,09± ±0,07	4,40± ±0,25	0,99± ±0,01	70,69± ±2,82	12,11± ±0,73	17,67± ±0,29
		МС	7,61± ±0,29*	8,16± ±0,29*	2,14± ±0,06*	1,20± ±0,14*	1,91± ±0,17	3,57± ±0,12*	0,68± ±0,06*	108,31± ±4,01*	9,00± ±0,41*	21,56± ±0,83*

\* — зміни вірогідні,  $p < 0,05$  до інтакту.

а для самиць — падіння рівня ЛВЩ. Дійсно, відомо, що інсулін, який називають атерогенним гормоном, здатний прискорювати формування атеросклеротичних бляшок і на тканинному рівні. Аналіз накопичених в цій галузі знань свідчить, що концентрація інсуліну в плазмі крові безпосередньо впливає на основні компоненти атеросклеротичної бляшки: ліпідні маси, колаген, пінисті макрофаги і проліферуючі судинні гладком'язові клітини; спостерігаються проліферація клітин, збільшення синтезу ендогенного холестеролу і ТГ. Довгий час вважали, що на МС хворіють лише особи середнього та похилого віку, переважно — жінки. В нашому експерименті дійсно спостерігаються досить істотні зміни вивчених показників у самиць, при чому ці зміни збільшуються з віком. Проте в останній час з'являються дані про розвиток метаболічного синдрому у дітей і підлітків з зайвою вагою, і результати нашого дослідження показують, що розвиток метаболічного синдрому у модельних тварин можна спостерігати незалежно від віку. Крім того, окисні процеси, що активуються при метаболічному синдромі, більш істотні у самців, ніж у самиць.

#### ВИСНОВКИ

Збагачена фруктозою та жирами дієта викликає у хом'ячків розвиток метаболічного синдрому незалежно від віку та статі. При експериментальному метаболічному синдромі у хом'ячків спостерігається гіперліпідемія та гіпертригліцеридемія, активація вільнорадикального окиснення та зменшення вмісту антиоксидантів. Атерогенна дисліпідемія при метаболічному

синдромі проявляється у самців збільшенням вмісту ЛНЩ+ЛДНЩ, а у самиць — зменшенням рівня ЛВЩ. Активація вільнорадикального окиснення при метаболічному синдромі більш істотна у самців, ніж у самиць. З віком здатність тварин до розвитку метаболічного синдрому збільшується, причому більш істотно у самиць.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Биологические мембраны. Методы/ Под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г. Эванза. — М.: Мир, 1990. — 424 с.
2. Волчегорский И.Ф., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. — 1989.— №1. — С. 127–131.
3. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of Sibutramine // The American Journal of Medicine. Feb. 1999. Vol. 106. 179–184.
4. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. //Arch.Intern. Med. — 1989. — V.149. — P. 1514–1520.
5. Popov D., Simonescu M., Shepherd P.R. Saturated-fat diet induces moderate diabetes and serve glomerulosclerosis in hamsters// Diabetologia. — 2003. — V.46, №10. — P. 1408–1418.