

УДК 612.398+612.397+616.831+616.36+616.37+616-092.9+546.15
DOI: 10.21802/2304-7437-2019-6(58)-115-120

ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ І ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ, ТКАНИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ІЗ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА ВРОДЖЕНИМ ЙОДОДЕФІЦИТОМ

В. Б. Стецев'ят, Н. М. Воронич-Семченко

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
e-mail: f10bff@gmail.com*

У статті представлено результати дослідження особливостей перебігу киснезалежних процесів у щурів, які перебували на високофруктозній дієті впродовж 8-ми тижнів за умов належного забезпечення йодом та вродженої йодної депривації. Установлено суттєву активацію процесів перекисного окиснення білків (за рахунок збільшення альдо- та кетопохідних нейтрального характеру) та ліпідів (зростання вмісту дієнових кон'югатів та продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту) у тварин із інсулінорезистентністю щодо контролю. Обтяжуючим чинником перебігу зазначених процесів є вроджений йодний дефіцит. Зміни окисної модифікації білків у тварин із вродженим йододефіцитом носили різнонаправлений характер, а процеси ліпопероксидації, головним чином, зростали. Найбільш виражені зміни досліджуваних процесів спостерігали у печінці та підшлунковій залозі тварин із інсулінорезистентністю на тлі вродженого йододефіциту.

Ключові слова: *інсулінорезистентність, вроджений йододефіцит, перекисна оксидація білків, перекисне окиснення ліпідів.*

Вступ. У генезі цукрового діабету 2-го типу лежить розвиток метаболічного запального процесу у жировій тканині, формування інсулінорезистентності тканин [2, 7]. У патогенезі поліорганної патології за таких умов вагома роль належить активації ліпопероксидації та негативному впливу активних форм кисню [3, 4]. Гіперглікемія може ініціювати та потенціювати їх генерацію. Доволі високий ризик розвитку активації ліпопероксидації в органах гепато-біліарної системи (у першу чергу, печінці).

Мета роботи – оцінити характер змін показників системи перекисного окиснення білків та ліпідів у сироватці крові, гомогенатах головного мозку, печінки та підшлункової залози в інсулінорезистентних тварин та за умов вродженої йодної депривації з урахуванням статевого диморфізму.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на нелінійних статевозрілих щурах масою 150-230 г (по 20

тварин різної статі у кожній дослідній групі та по 12 тварин у контрольній групі), які були розділені такі групи: 1-ша – контрольна (інтактні тварини), 2-га – тварини, які перебували в умовах високофруктозного вигодовування за умов належного забезпечення йодом, 3-тя – тварини із вродженим дефіцитом йоду та 4-та – тварини із інсулінорезистентністю, індукованою фруктозою, та вродженим йододефіцитом. Тварини 2-ї та 4-ї дослідних груп перебували в умовах високофруктозного вигодовування (20 % розчином фруктози) впродовж 8-ми тижнів [6]. Тварини 3-ї та 4-ї дослідних груп отримували йододефіцитну дієту у другому поколінні [5]. Щури контрольної групи знаходились на стандартному харчовому раціоні віварію. Утримання, вигодовування та евтаназія відповідали чинним міжнародним вимогам щодо гуманного відношення до тварин.

Для оцінки тиреоїдного статусу тварин визначали вміст вільних трийодтироніну (fT_3) та тироксину (fT_4), тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з наступним визначенням індексів fT_3/fT_4 та $ТТГ/fT_4$ [5]. Стан йодного забезпечення щурів оцінювали за концентрацією йоду у добових порціях сечі, яку збирали методом обмінних кліток. Вуглеводневий обмін у тварин характеризували за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові, вмістом глюкози, імунореактивного інсуліну (ІРІ) та сечової кислоти у сироватці крові натще та обчислювали індекси НОМА-ІР (Homeostasis Model Assesment Insulin Resistane) [1]. Рівень пероксидації білків встановлювали за кількістю продуктів окислювальної модифікації білків (ОМБ) шляхом спектрофотометрії при довжинах хвилі 356, 370, 430, 530 нм. Стан ліпопероксидації оцінювали за накопиченням дієнових кон'югатів (ДК) і продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП). Продукти перекисного окиснення білків (ПОБ) та ліпідів (ПОЛ) визначали у сироватці крові та гомогенатах головного мозку (проміжний мозок), печінки та підшлункової залози. Статистичний аналіз результатів здійснено за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Exel та Statistica 5.5.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті дослідження у інсулінорезистентних тварин (з порушеним вуглеводневим обміном: гіперглікемією, гіперінсулінемією, підвищеним індексом НОМА-ІР) зазнавали змін киснезалежні процеси. Так, у досліджуваних тканинах спостерігали зростання вмісту продуктів ОМБ нейтрального характеру. Зокрема, у самців (рис. 1) установили збільшення альдо- та кетопохідних відповідно у сироватці крові на 88,3 % та у 2,5 рази ($p_{1-2}<0,01$), у гомогенатах головного мозку – у 2,1 рази ($p_{1-2}<0,01$) та на 75 % ($p_{1-2}<0,01$), печінки – у 3,8 та 4,2 рази ($p_{1-2}<0,01$), підшлункової залози – у 1,9 та 2,7 рази ($p_{1-2}<0,01$) щодо вихідних даних. Вміст альдопохідних основного характеру збільшувався у сироватці крові на 28,6 % ($p_{1-2}<0,05$), головному мозку – на 59,1% ($p_{1-2}<0,05$), печінці – на 47,9 % ($p_{1-2}<0,01$) та у підшлунковій залозі – у 3,6 рази ($p_{1-2}<0,01$) щодо вихідних значень. Зміни перекисного окиснення білків (ПОБ) у самок цієї дослідної групи були співнапрямленими (рис. 2). Такі дані сигналізують про ймовірність розвитку оксидативного стресу.

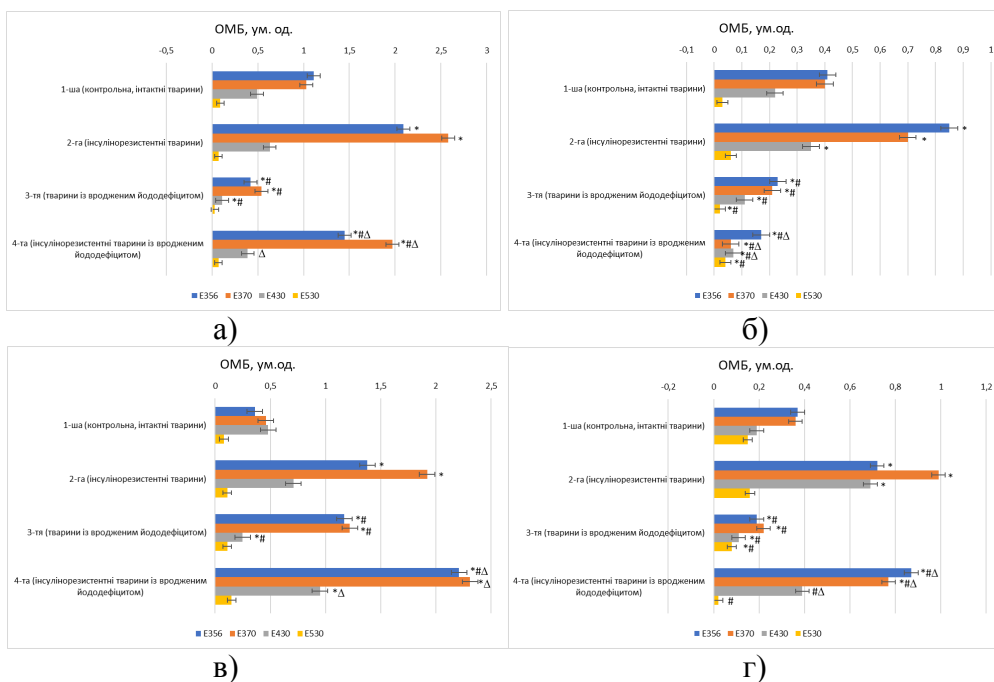


Рис. 1. Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові (а), головному мозку (б), печінці (в) та підшлунковій залозі (г) самців

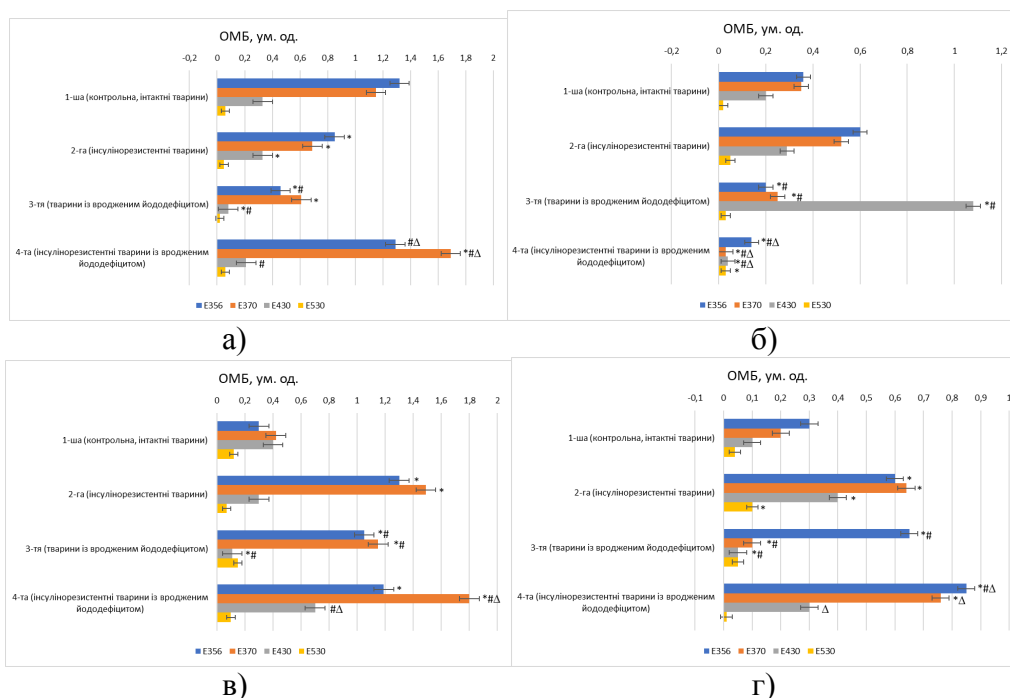


Рис. 2. Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові (а), головному мозку (б), печінці (в) та підшлунковій залозі (г) самок

Деструкція білків є маркером окиснювального пошкодження тканин, адже продукти ОМБ є стабільними на відміну від продуктів ПОЛ. Перекиси ліпідів швидко метаболізуються під впливом пероксидаз і низькомолекулярних антиоксидантів, а відновлення окиснених продуктів практично не відбувається. Небезпека ПОБ полягає в тому, що продукти ОМБ є джерелом вільних радикалів, які виснажують протирадикальний резерв та зумовлюють окиснювальне ураження ДНК [2, 3].

Зміни вмісту продуктів ліпідної деструкції у досліджуваних тканинах представлено на рис. 3. Виявлено, що вміст проміжного продукту ПОЛ – ДК у самців зростав у сироватці крові (у 2,3 рази, $p_{1-2} < 0,01$), гомогенатах головного мозку (у 2,5 рази, $p_{1-2} < 0,01$), печінки (майже у три рази, $p_{1-2} < 0,01$), підшлункової залози (у 2,1 рази, $p_{1-2} < 0,01$) щодо контролю. Вміст ТБК-АП перевищив контрольні значення у сироватці крові – на 83,8% ($p_{1-2} < 0,01$), у головному мозку на 17,9% ($p_{1-2} < 0,05$), гомогенатах печінки – на 46,9% ($p_{1-2} < 0,05$) та підшлункової залози – на 88,8% ($p_{1-2} < 0,05$) щодо вихідних значень. Інтенсивність процесів ліпопероксидації у самок була дещо нижчою (особливо у підшлунковій залозі), ніж у самців, але залишалась на доволі високому рівні щодо контролю.

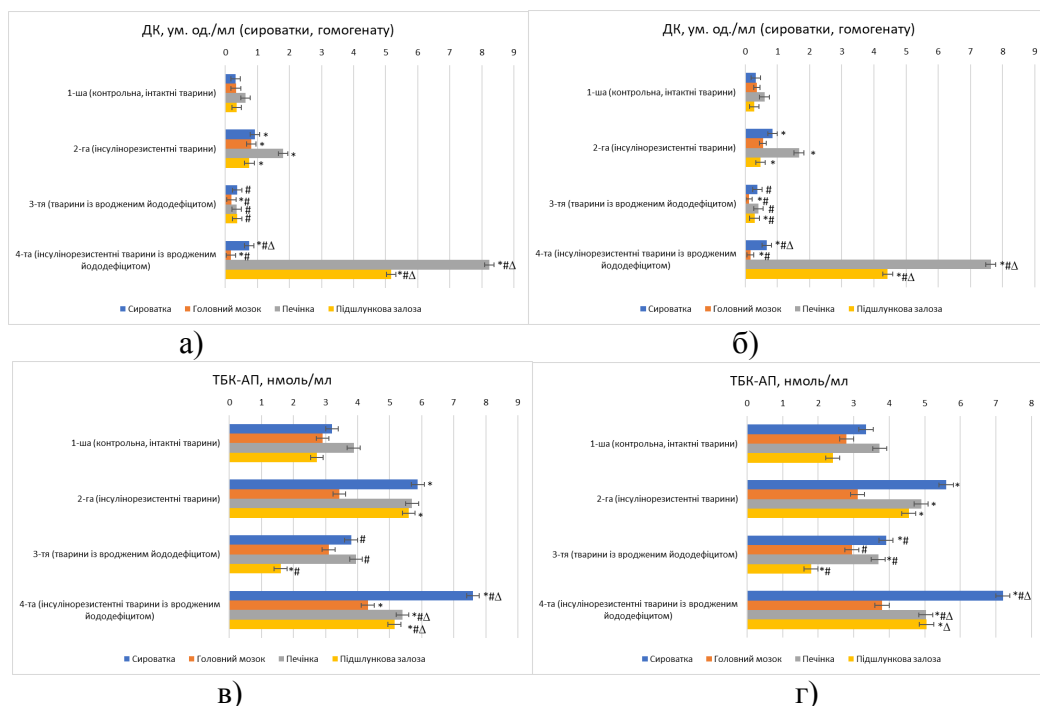


Рис. 3. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) (а – самці, б – самки) та ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (в – самці, г – самки) у сироватці крові, головному мозку, печінці та підшлунковій залозі

У групі тварин із вродженим йододефіцитом (порушення тиреоїдного гомеостазу: зменшення вмісту fT_3 , fT_4 на тлі зростання ТТГ у сироватці крові) зміни киснезалежних процесів були виражені менше, а в

окремих випадках носили різнонаправлений характер. Так, у самців рівень продуктів ПОБ знижувався у сироватці крові, гомогенатах головного мозку та печінки, проте зростав у печінці (за рахунок продуктів нейтрального характеру – у 3,5 – 2,7 рази, $p_{1-3} < 0,01$) щодо даних у контрольній групі (рис. 1). Вміст ДК у головному мозку та печінці був нижчий за вихідні значення на 42,4 та 44,4 % ($p_{1-3} < 0,05$), а у сироватці крові та підшлунковій залозі не відрізнявся від аналогічних показників у інтактних тварин (рис. 3 а). Вміст ТБК-АП (рис. 3 в) достовірно відрізнявся від контрольних даних тільки у підшлунковій залозі (був нижчий на 33,6 %, $p_{1-3} < 0,05$). Суттєвих розбіжностей досліджуваних показників у самок цієї дослідної групи виявлено не було (рис. 2; рис. 3 б, г).

У той же час моделювання інсулінорезистентності у тварин, які перебували на йододефіцитній дієті зумовило підсилення пероксидації у тканинах печінки та підшлункової залози. А саме, вміст продуктів ОМБ нейтрального характеру зріс у печінці майже у шість та п'ять разів ($p_{1-4} < 0,01$), а альдопохідні основного характеру – майже у два рази; у підшлунковій залозі – у 2,4; 2,1, та у 2,0 рази ($p_{1-4} < 0,01$) відповідно щодо контролю (рис. 1). За таких умов вміст ДК у печінці зріс у 13 разів ($p_{1-4} < 0,01$), у підшлунковій залозі – майже у сім разів ($p_{1-4} < 0,01$) щодо даних у контрольній групі. При цьому вміст ДК перевищив показники в самців та самок із інсулінорезистентністю у 4,6 та 6,9 рази відповідно ($p_{2-4} < 0,01$). Така ж динаміка спостерігалась щодо змін ТБК-АП у гомогенатах печінки та підшлункової залози. Загалом у 4-й дослідній групі інтенсивність досліджуваних процесів була найвищою у печінці та підшлунковій залозі.

Висновок. Перебування тварин на високофруктозній дієті супроводжується активацією процесів киснезалежного метаболізму ліпопероксидації (особливо у гомогенатах печінки та підшлункової залози). Тварини, що знаходились на йододефіцитній дієті у другому поколінні, мали нищий протирадикальний резерв. Зазначені результати можуть сприяти розвитку судинних розладів за умов цукрового діабету та зростання кардіоваскулярних і гепатобіліарних ризиків.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні структурних особливостей досліджуваних органів та генетичних передумов розвитку інсулінорезистентності на тлі йододефіциту.

Література

1. Исмаилов С.И., Гулямова Х.Р., Ахмедова Ш.У. Взаимосвязь сахарного диабета и тиреоидной патологии (обзор литературы) Международный эндокринологический журнал. 2015. 3(67). С. 148–152.
2. Залесский В.Н., Великая Н.В. Молекулярные и биохимические механизмы развития печеночных и непеченочных эффектов фруктозы, фруктозо-индуцированное воспаление низких градаций. Проблемы харчування. 2012. № 3/4. С. 12–22.
3. Макарчук В.А., Ушакова Г.О. Динаміка зміни показників системи ПОЛ-АОЗ, вуглеводного та ліпідного обміну в крові експеримен-

- тальних щурів при переході гострого панкреатиту у хронічну форму. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Медицина. 2012. Вип. 3, Т. 2. С. 48–53.
4. Литвинова Л.С., Кириєнкова Е.В., Мазунин І.О., Василенко М.А. Патогенез інсулінорезистентності при метаболіческом ожиренні. Біомедицинская химия. 2015. Т. 61, Вып. 1. С. 70–82.
 5. Николишин Л.В., Багрій М.М., Попадинець О.Г., Воронич-Семченко Н.М. Структурно-функціональні особливості гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи у тварин із дефіцитом йоду та селену. Науковий вісник Ужгородського університету. 2014. В.1(49). С. 14–18.
 6. Шупрович А.А., Гуріна Н.М., Корпачева-Зінич О.В. Порушення обміну сечової кислоти у щурів з експериментальним інсулінорезистентним синдромом, індукованим фруктозою. Фізіологічний журнал. 2011. 57(1). С. 72–81.
 7. Fiona McMurray, David A. Patten, and Mary-Ellen Harper Obesity Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity. Recent Findings and Empirical Approaches. 2016. Vol. 24. P. 2301–2310.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 19.11.2019 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Децик О.З.,
д.м.н., професором Грїб В.А.*

THE INTENSITY OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND PEROXIDATION OF LIPIDS IN THE BLOOD SERUM, BRAIN, LIVER AND PANCREAS TISSUES OF RATS WITH INSULIN RESISTANCE AND CONGENITAL IODINE DEFICIENCY

V. B. Stetsevyat, N. M. Voronych-Semchenko

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Physiology;
Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: f10bff@gmail.com*

The results of the study about the nature of oxygen-dependent processes in rats that were on a high-fructose diet for 8 weeks under conditions of adequate iodine supply and congenital iodine deprivation is presented in the article. The significant activation of peroxide oxidation of proteins (by increasing the aldo- and keto-derivates of a neutral nature) and lipids (increased of diene conjugates content and products, that are responsible to thiobarbituric acid) of animals with insulin resistance was found. An aggravating factor in the course of these processes is a congenital iodine deficiency. The changes of oxidative modification of proteins in animals with congenital iodine deficiency had multidirectional character, and processes of lipid peroxidation mainly increased. The most pronounced changes of the studied processes were observed in the liver and pancreas of animals with insulin resistance against the background of congenital iodine deficiency.

Key words: *insulin resistance, congenital iodine deficiency, peroxide oxidation of proteins, peroxide oxidation of lipids.*