

ЗАГАЛЬНІ РОЗЛАДИ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ, ЩО ВИНИКАЮТЬ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ДЕЯКИХ ТОКСИЧНИХ АГЕНТІВ

Ю. В. Биць, І. М. Кожура

*Кафедра патологічної фізіології Київського медичного інституту;
лабораторія патологічної фізіології Інституту геронтології АН СРСР, Київ*

Дослідження дегенеративних змін судин, проведені деякими авторами, вказують на певну роль у їх виникненні фактора інтоксикації [3, 8, 18, 22, 23].

Було встановлено, що такий самий вплив алкоголю, нікотину при тривалому їх вживанні, а також хронічної інфекції.

Бурхливе піднесення темпів промисловості, особливо металургійної і хімічної та широке застосування продуктів хімічної промисловості у різних сферах виробництва створюють в ряді випадків загрозову для здоров'я людини тенденцію забруднення повітря, води, а іноді й їжі шкідливими речовинами хімічної природи.

Наслідки інтоксикації подібного походження вивчені ще недостатньо, особливо щодо питання про її роль у виникненні дистрофічних та інфільтративно-продуктивних процесів в артеріальній стінці.

Може, проте, виявитися, що при ретельному дослідженні цього аспекту проблеми, з одного боку, наші уявлення про етіологію дегенеративних захворювань судин будуть доповнені за рахунок деяких нових факторів, з іншого — виникнуть і нові можливості для аналізу їх патогенезу.

Виходячи з цього, а також із загальновідомих фактів про значення порушень обміну ліпідів і ліпопротеїдів у розвитку дегенеративних уражень судин, ми досліджували деякі показники цих видів обміну при гострій, підгострій і хронічній інтоксикації пропілгалатом, фтористим натрієм, гранозаном і моноіодоцтовою кислотою.

Методика досліджень

Досліди проведені на кроликах репродуктивного віку вагою близько 2 кг.

У відповідних розділах зведеної таблиці містяться необхідні відомості про кількість тварин у кожній серії, строки дослідження їх з моменту початку за-
травлення.

Як у контрольних, так і у піддослідних тварин на різних етапах експерименту визначали вміст у сироватці крові загального і вільного холестерину [24], загальних ліпідів [20] і β -ліпопротеїдів, при визначенні яких користувалися турбідиметричною методикою [21] з модифікацією [5]. Крім того, обчислювали вміст естерифікованого холестерину за різницею загального і вільного холестерину, а також коефіцієнт холестерин/загальний холестерин.

Наводимо деякі дані щодо способу введення, дозировки і механізму дії досліджуваних речовин.

Пропіловий ефір галової кислоти (пропілгалат) як антиоксидант застосовується в ряді країн (в СРСР заборонений) для запобігання порчі жирів [19]. Вільні радикали, що виникають при автоокисленні пропілгалату в організмі, блокують ряд ферментів, у тому числі й ключовий фермент гліколізу гліцераальдегід-3-фосфатдегідрогеназу [1, 2, 10, 17]. Препарат вводили перорально у вигляді емульсії в соняшниковій олії з розрахунку 50 мг/кг щодня.

Натрій фтористий. В малих дозах широко застосовується для фторування питної води. Через повітряні шляхи може потрапляти в людський організм при оприскуванні рослин, а також у процесі електрозварювання при використанні спеціальних електродів, що мають у своєму складі NaF [9]. Блокує один з ферментів гліколізу — енлазу [25]. Заздалегідь розчинений у дистильованій воді препарат вводили перорально щодня по 40 мг/кг.

Гранозан. Широко застосовується в сільському господарстві для протравлення насіння. В організм потрапляє крізь легені і травний тракт. Активне начало, що входить до складу гранозану, — ртутно-органічна сполука етилмеркурхлорид (ЕМХ) пригнічує сульфгідрильні групи тканинних білків, у тому числі й білків-ферментів [7, 26]. Емульсію гранозану в соняшниковій олії вводили перорально щодня по 2,5 і 7,5 мг/кг у перерахунку на етилмеркурхлорид.

Моноіодоцтова кислота (монойодацетат) є класичним інгібітором гліколізу. Його інгібіторна дія спрямована на фермент гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу, який здійснює центральну гліколітичну оксидоредукцію [11, 13, 25].

У наших дослідках нейтральний розчин монойодацетату (10 мг/кг) у стерильних умовах вводили внутрішньо щодня.

Результати оброблені статистичним методом і наведені у вигляді усереднених величин ($M \pm m$).

Результати досліджень

Фактичні дані по всіх серіях представлені у зведеній таблиці.

Привертає увагу та обставина, що зміни досліджених показників ліпідного обміну і β -ліпопротеїдів залежать, з одного боку, від характеру інтоксикації, з іншого, від її інтенсивності і тривалості. У цілому, проте, можна сказати, що при застосуванні усіх згаданих речовин найбільш постійні і прогресуючі зміни спостерігались з боку загальних ліпідів і β -ліпопротеїдів.

Так, уже після дев'ятиденного введення пропілгалату і у всі дальші строки вміст β -ліпопротеїдів у сироватці крові піддослідних тварин був вищим щодо контролю (див. таблицю). Через 9, 90 і 140 днів від початку введення пропілгалату поряд з чіткою гіпербеталіпопротеїдемією у піддослідних тварин відзначалась чітка гіперліпідемія. Достовірність відмінностей у згадані строки підтверджується статистично.

Аналогічні дані одержані і при введенні тваринам фтористого натрію. Статистично достовірне збільшення у сироватці крові β -ліпопротеїдів відзначалось через 30, 60 і 110 днів від початку дії інгібітора. Вміст загальних ліпідів у сироватці крові кроликів цієї серії був збільшений на 9, 30, 110-й день з моменту початку затравлення і проявляв цілком чітку тенденцію до збільшення (на межі статистичної достовірності) на 60-й день.

Тривале застосування гранозану (2,5 мг/кг за ЕМХ) протягом 30, 60 і 110 днів викликало у піддослідних тварин помірну гіпербеталіпопротеїдемію і гіперліпідемію (див. таблицю).

Не відзначено змін згаданих показників лише у самий ранній строк інтоксикації гранозаном (11 днів).

Якщо, проте, застосувати більшу дозу гранозану (7,5 мг/кг за ЕМХ), то вже на 11-й день затравлення спостерігається достовірне збільшення вмісту у сироватці крові загальних ліпідів, β -ліпопротеїдів, а також загального холестерину і його окремих фракцій.

Спеціальне зіставлення по всіх досліджуваних показниках підтвердило достовірність відмінності і між двома групами піддослідних тварин (гранозан — протягом 11 днів по 2,5 і 7,5 мг/кг за ЕМХ).

Поряд з описаними речовинами, які за певних обставин можуть потрапляти в людський і тваринний організм навіть за природних умов, ми досліджували дію монойодоцтової кислоти на ті самі показники ліпідного обміну (її вплив на пригнічення гліколізу вивчають лише в експериментальній практиці).

Вміст загального, вільного і естерифікованого холестерину, загальних ліпідів і β -ліпопротеїдів у сироватці крові контрольних кроликів та у різні строки після інтоксикації пропілгалатом, фтористим натрієм, гранозаном і монойодоцтовою кислотою

Дози і строки введення препаратів	Кількість тварин	Статистичні показники	Загальний холестерин (мг%)	Вільний холестерин (мг%)	Естерифікований холестерин (мг%)	Вільний загальний холестерин	Загальні ліпідні (мг%)	β -ліпопротеїди (мг%)
Контроль (інтактні тварини)	24	$M \pm m$	73,2 $\pm$ 6,3	29,5 $\pm$ 4,1	44,0 $\pm$ 4,1	0,39 $\pm$ 0,1	263,8 $\pm$ 18,3	147,8 $\pm$ 16,3
Пропілгалат, 50 мг/кг 9 днів *	6	$M \pm m$ p	51,0 $\pm$ 17,5 > 0,05	11,5 $\pm$ 3,5 < 0,001	39,6 $\pm$ 10,0 > 0,05	0,20 $\pm$ 0,0001 < 0,001	380,5 $\pm$ 52,0 < 0,01	219,0 $\pm$ 53,2 < 0,1
24 дні	9	$M \pm m$ p	90,7 $\pm$ 7,2 > 0,05	35,3 $\pm$ 2,03 > 0,05	55,3 $\pm$ 5,4 > 0,05	0,39 $\pm$ 0,01 > 0,05	272,8 $\pm$ 40,2 > 0,05	245,2 $\pm$ 36,7 < 0,01
90 днів	9	$M \pm m$ p	64,4 $\pm$ 3,2 > 0,05	19,3 $\pm$ 1,5 > 0,05	45,2 $\pm$ 2,6 > 0,05	0,29 $\pm$ 0,03 > 0,05	341,7 $\pm$ 7,1 < 0,01	289,5 $\pm$ 28,5 < 0,002
								287,3 $\pm$ 58,8

Вміст загального, вільного і естерифікованого холестерину, загальних ліпідів і β -ліпопротеїдів у сироватці крові контрольних кроликів та у різні строки після інтоксикації пропілгалатом, фтористим натрієм, гранозаном і монодоацетатом кислотою

Дози і строки введення препаратів	Кількість тварин	Статистичні показники	Загальний холестерин (мг%)	Вільний холестерин (мг%)	Естерифікований холестерин (мг%)	Вільний загальний холестерин	Загальні ліпіди (мг%)	β -ліпопротеїди (мг%)
Контроль (інтактні тварини)	24	$M \pm m$	$73,2 \pm 6,3$	$29,5 \pm 4,1$	$44,0 \pm 4,1$	$0,39 \pm 0,1$	$263,8 \pm 18,3$	$147,8 \pm 16,3$
Пропілгалат, 50 мг/кг	6	$M \pm m$ p	$51,0 \pm 17,5$ >0,05	$11,5 \pm 3,5$ <0,001	$39,6 \pm 10,0$ >0,05	$0,20 \pm 0,0001$ <0,001	$380,5 \pm 52,0$ <0,01	$219,0 \pm 53,2$ <0,1
24 днів	9	$M \pm m$ p	$90,7 \pm 7,2$ >0,05	$35,3 \pm 2,03$ >0,05	$55,3 \pm 5,4$ >0,05	$0,39 \pm 0,01$ >0,05	$272,8 \pm 40,2$ >0,05	$245,2 \pm 36,7$ <0,01
90 днів	9	$M \pm m$ p	$64,4 \pm 3,2$ >0,05	$19,3 \pm 1,5$ >0,05	$45,2 \pm 2,6$ >0,05	$0,29 \pm 0,03$ >0,05	$341,7 \pm 7,1$ <0,01	$289,5 \pm 28,5$ <0,002
140 днів	6	$M \pm m$ p	$67,5 \pm 7,2$ >0,05	$26,5 \pm 3,4$ >0,05	$41,0 \pm 4,1$ >0,05	$0,39 \pm 0,02$ >0,05	$456,6 \pm 56,7$ <0,001	$287,3 \pm 58,8$ <0,01
Натрій фтористий, 40 мг/кг	6	$M \pm m$ p	$58,5 \pm 11,2$ >0,05	$10,0 \pm 1,7$ <0,02	$48,1 \pm 11,7$ >0,05	$0,19 \pm 0,002$ <0,001	$361,6 \pm 35,4$ <0,01	$217,0 \pm 62,5$ >0,05
30 днів *	6	$M \pm m$ p	$90,1 \pm 29,5$ >0,05	$27,1 \pm 10,8$ >0,05	$63,0 \pm 19,0$ >0,05	$0,28 \pm 0,023$ <0,001	$392,8 \pm 60,0$ <0,02	$419,5 \pm 108,1$ <0,001
60 днів	7	$M \pm m$ p	$57,3 \pm 8,5$ >0,05	$20,6 \pm 2,8$ >0,05	$33,0 \pm 4,8$ <0,05	$0,4 \pm 0,03$ >0,05	$332,7 \pm 43,9$ <0,1	$267,8 \pm 30,7$ <0,002
110 днів	9	$M \pm m$ p	$71,5 \pm 7,8$ >0,05	$27,0 \pm 3,6$ >0,05	$44,5 \pm 4,3$ >0,05	$0,37 \pm 0,02$ >0,05	$369,7 \pm 30,0$ <0,02	$337,5 \pm 50,3$ <0,001
Гранозан, 2,5 мг/кг (за ЕМХ)	8	$M \pm m$ p	$44,9 \pm 5,4$ <0,05	$18,6 \pm 3,8$ >0,05	$26,3 \pm 2,4$ <0,05	$0,395 \pm 0,03$ >0,05	$244,3 \pm 12,4$ >0,05	$200,1 \pm 44,9$ >0,05
11 днів	5	$M \pm m$ p	$108,2 \pm 7,1$ <0,02	$41,2 \pm 6,0$ >0,05	$67,0 \pm 9,0$ <0,02	$0,38 \pm 0,15$ >0,05	$466,4 \pm 44,5$ <0,001	$587,2 \pm 135,1$ <0,001
30 днів	8	$M \pm m$ p	$63,6 \pm 6,3$ >0,05	$26,9 \pm 3,4$ >0,05	$39,8 \pm 5,0$ >0,05	$0,38 \pm 0,11$ >0,05	$352,5 \pm 21,6$ <0,02	$294,9 \pm 27,6$ <0,001
60 днів	5	$M \pm m$ p	$94,4 \pm 22,4$ >0,05	$34,2 \pm 9,7$ >0,05	$60,2 \pm 13,1$ >0,05	$0,34 \pm 0,06$ >0,05	$438,4 \pm 80,1$ <0,01	$477,6 \pm 184,0$ <0,01
110 днів	6	$M \pm m$ p	$141,8 \pm 14,2$ <0,001	$80,5 \pm 13,5$ <0,001	$61,3 \pm 2,5$ <0,05	$0,52 \pm 0,04$ <0,001	$674,8 \pm 23,4$ <0,001	$897,0 \pm 130,1$ <0,001
Гранозан, 7,5 мг/кг (за ЕМХ)	3	$M \pm m$ p	$133,0 \pm 11,6$ <0,002	$41,3 \pm 4,9$ >0,05	$92,0 \pm 9,2$ <0,001	$0,31 \pm 0,03$ >0,05	$546,0 \pm 91,1$ <0,001	
Монодоацетат, 10 мг/кг								
20 днів								

Примітка. Більша частина досліджень у кожній серії виконана на одних і тих же тваринах. Лише у строки, відмічені знаком *, дані одержані від інших тварин.

Встановлені значні зрушення у вмісті ліпідів сироватки крові піддослідних кроликів, яким вводили моноіодацетат по 10 мг/кг протягом 20 днів. Ці зрушення близькі до спостережуваних при застосуванні більших доз гранозану і виражались в істотному збільшенні вмісту в сироватці крові піддослідних тварин загального холестерину, його ефірів, а також загальних ліпідів (див. таблицю).

Обговорення результатів досліджень

Одержані нами дані становлять інтерес з двох точок зору.

По-перше, вони підтверджують припущення про те, що серед токсичних агентів зовнішнього середовища є такі, які при попаданні у тваринний організм у застосованих дозах здатні викликати порушення метаболізму вуглеводів і ліпідів та нагромадження останніх внаслідок збільшеного ендogenousного вироблення. Принаймні, якщо виходити з даних нашого дослідження, такий висновок обґрунтований для агентів, що впливають на гліколітичний шлях перетворення вуглеводів. Можна, проте, бути певним у тому, що коло шкідливих речовин зовнішнього середовища, яким властива така дія, не обмежується дослідженими нами речовинами і, отже, необхідні далі дослідження.

По-друге, одержані результати дають у наше розпорядження певний матеріал для аналізу можливого механізму гіперхолестеринемії, гіперліпідемії і гіпербеталіпопротеїдемії, що виникають ендogenousно.

Аналіз полегшують наявні літературні відомості про існування тісного взаємозв'язку між вуглеводним і жировим обміном у нормі та між порушеннями цих двох видів обміну в умовах патології.

Стосовно до проблеми дегенеративних захворювань судин особливий інтерес викликають праці І. В. Сидоренкова та його співробітників, які показали, що порушення ліпідного обміну в експерименті, властиві атеросклерозу, можна відтворити тривалим згодовуванням тваринам α -гліцерофосфату, джерелом якого в організмі є основний продукт гліколізу — фосфогліцеринний альдегід [6, 14, 16].

Штучною блокадою з допомогою моноіодацетату гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази можна також домогтися збільшення вмісту в організмі α -гліцерофосфату, а водночас і холестерину [12], загальних ліпідів [14], β -ліпопротеїдів [15]. Наші дані по моноіодацетату повністю підтверджують ці результати.

У свою чергу, одержані нами дані при гострій, підгострій і хронічній інтоксикації тварин пропілгалатом, фтористим натрієм і етилмеркурхлоридом нагадують результати, одержані при застосуванні моноіодацетату, і це дозволяє припустити схожий, а при застосуванні пропілгалату і етилмеркурхлориду не тільки схожий, але й, видимо, аналогічний моноіодацетату механізм. Це припущення ґрунтується на тому факті, що всі ці речовини є інгібіторами гліколізу, а пропілгалат і етилмеркурхлорид, подібно до моноіодацетату, свій вплив на гліколіз здійснюють завдяки пригніченню дегідрогенази 3-фосфогліцеринного альдегіду [1, 10, 17, 25, 26]. Як наслідок цього пригнічення, в організмі відбувається посилене вироблення α -гліцерофосфату і, як уже відзначалось, тканинних і сироваткових ліпідів і β -ліпопротеїдів.

Література

1. Агатова А. Н., Эмануэль Н. М. — Биохимия, 1966, 31, 2, 299.
2. Вартанян Л. С., Гоникберг Г. М., Эмануэль Н. М. — Изв. АН СССР, сер. химии, 1964, 10, 1742.
3. Гукасян А. Г. — Хронич. алкоголизм и сост. внутрен. органов, М., 1968.
4. Жданова З. М. — В сб.: Биохим. и морфол. атеросклероза. Труды Куйбыш. мед. ин-та, 1965, 35, II, 218.

5. Ледвина М. — Лабор. дело
6. Либерман А. Д. — В сб. мед. ин-та, 1964, XXIX, 19.
7. Медведь Л. И. — В кн.: 8. Мясников А. Л. — Атерос
9. Науменко И. М. — В сб. конфер. патофизиол., К., 1968
10. Нейфах Е. А. — ДАН СССР
11. Нейфах С. А., Каза
12. Сагиддулин Ф. А. — В с мед. ин-та, 1965, 35, II, 230.
13. Северин С. Е., Цейтл 1962.
14. Сидоренков И. В., Си
15. Сидоренков И. В., Ва
16. Смирнова Е. В. — В сб. мед. ин-та, 1964, XXIX, 28.
17. Тер-Вартанян Л. С. — Е
18. Широкогоров И. И. — 1907.
19. Эмануэль Н. М., Ля
20. Bragdon J. — J. Biol. Che
21. Burstein M., Samail
22. Kimura — Japan Cardiovas
23. Klinge F. — Pathol. und p
24. Scarcy K., Bergquist
25. Staber M. — Diss. Dokt., M
26. Wolny M. — Acta biochem.

GENERAL DISTURBANCES THE EFFECT OF S

Yu.

Department of Path
Laboratory of Pathologic
of I

The effect was studied of granosan and monoiodoacetic acid on the metabolism of puberal rabbits after their administration of subcutaneous substances.

It is shown that changes in the content of lipoproteins in blood serum of animals depend, on one hand, on the intensity and duration of the action of the substances.

The mechanism of the development of the disease from the point of view of the role of the changes. The importance of the changes in vessels is discussed on

5. Ледвина М.—Лабор. дело, 1960, 3, 13.
6. Либерман А. Д.—В сб.: Биохимия экспер. атеросклероза, Труды Куйбыш. мед. ин-та, 1964, XXIX, 19.
7. Медведь Л. И.—В кн.: Патол. анат. отравлений ядохимикатами, М., 1967, 5.
8. Мясников А. Л.—Атеросклероз, М., 1960.
9. Науменко И. М.—В сб.: Патофизиол. сердечно-сосуд. системы Матер. респ. конфер. патофизиол., К., 1968, 97.
10. Нейфах Е. А.—ДАН СССР, 1962, 42, 6.
11. Нейфах С. А., Казакова Т. Б., Мельникова М. П., Туровский В. С.—В сб.: Углеводы и углеводный обмен, М., 1962.
12. Сагиддулин Ф. А.—В сб.: Биохим. и морфол. атеросклероза, Труды Куйбыш. мед. ин-та, 1965, 35, II, 230.
13. Северин С. Е., Цейтлин Л. А.—В сб.: Углеводы и углеводный обмен, М., 1962.
14. Сидоренков И. В., Силютин В. Г.—В сб.: Биохим. и морфол. атеросклероза, Труды Куйбыш. мед. ин-та, 1965, 35, II, 196.
15. Сидоренков И. В., Валеев К. З., Жданова З. М.—В сб.: Биохим. и морфол. атеросклероза, Труды Куйбыш. мед. ин-та, 1965, 35, II, 236.
16. Смирнова Е. В.—В сб.: Биохим. экспер. атеросклероза, Труды Куйбышев. мед. ин-та, 1964, XXIX, 28.
17. Тер-Вартанян Л. С.—Кинетика и механизм ингибирования *n*-пропилгаллатом реакции фермент. восстан. пирувата натрия. Автореф. канд. дисс., М., 1965.
18. Широкогоров И. И.—Адреналиновый склероз артерий. Докт. дисс., Юрьев, 1907.
19. Эмануэль Н. М., Лясковская Ю. Г.—Тормож. процессов окисления жиров, М., 1961.
20. Bragdon J.—J. Biol. Chem., 1951, 190, 2, 513.
21. Burstein M., Samaille G.—Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris), 1956, 243, 2185.
22. Kimura—Japan Cardiovascular Epidemiology, N. Y., 1956, 22.
23. Klinge F.—Pathol. und path., Anat., 1933, 22, 1.
24. Scarcy K., Bergquist L.—Clin. Chim. acta (Amsterdam), 1960, 5, 2, 192.
25. Staber M.—Diss. Dokt., München, 1955, 445.
26. Wolny M.—Acta biochem. polon., 1968, 15, 2, 137.

Надійшла до редакції
12.III 1970 р.

GENERAL DISTURBANCES IN LIPID METABOLISM ARISING UNDER THE EFFECT OF SOME TOXIC AGENTS ON AN ORGANISM

Yu. V. Byts, I. M. Kozhura

Department of Pathological Physiology, Medical Institute, Kiev,
Laboratory of Pathological Physiology, Institute of Gerontology, Academy
of Medical Sciences, USSR, Kiev

Summary

The effect was studied of some toxic agents (propyl gallate, sodium fluorate, granosan and monoiodoacetic acid) on some indices of lipid metabolism in blood serum of puberal rabbits after their acute, subacute and chronic intoxication with the mentioned substances.

It is shown that changes in cholesterol and its fractions, total lipids and β -lipoproteids in blood serum of animals under experiment have a tendency to growth and depend, on one hand, on the character of intoxication and, on the other hand, on its intensity and duration.

The mechanism of the described changes in the lipid metabolism is given from the view point of the role of the carbohydrate metabolism disturbances in the origin of these changes. The importance of the factor of intoxication in the origin of degenerative changes in vessels is discussed on the whole.