УДК 615.838.9:616 – 008.9 – 001.6

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ СЕЛЕНОМ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ ЕССЕНТУКСКОГО ТИПА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А.В. Абрамцова, Н.В. Ефименко
Пятигорский научно-исследовательский институт курортологии филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства» в г. Пятигорске

Ключевые слова. Метаболический синдром, минеральная вода, селен, крысы, эксперимент.

Аннотация. Целью работы являлось изучение влияния курсового поения обогащенной селеном минеральной воды Ессентуки № 4 у крыс с диетиндуцированными метаболическими нарушениями. Биохимическими критериями нарушения липидного обмена являлись снижение фракции холестерина высокой плотности, повышение уровня лептина и триодтиронина. Под действием курса внутреннего приема нативной и модифицированной селеном минеральной воды Ессентуки №4 содержание липидов, уровень глюкозы и гормонов в крови восстановилось и соответствовало контрольным значениям. Различия влияния нативной и модифицированной селеном минеральной воды Ессентуки №4 определялось по формированию функциональных связей между биохимическими и гормональными маркерами углеводно-жирового метаболизма. На изменение регуляции и восстановление сигнальных путей углеводно-липидного обмена после курса нативной МВ указывает прямая связь между инсулином и лептином (r=+ 0,8; p=0,01). После курса модифицированной селеном МВ определяется прямая корреляционная связь между трийодтиронином и дегидроэпиандростероном (r=+ 0,6; p=0,04), свидетельствуя об активации процессов анаболизма в тканях и органах, подверженных дистрофическим изменениям в результате длительной патологической диеты.

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF THE MODIFIED SELENIUM MINERAL WATER ESSENTUKI TYPE IN METABOLIC SYNDROME

A.V. Abramtsova, N.V. Efimenko

Pyatigorsk scientific research institute of resort study – a branch of federal state budgetary institution of the North Caucasian federal scientific clinical centre of FMBA of Russia, Pyatigorsk

Key words. Metabolic syndrome, mineral water, selenium, rats, experiment.

Annotation. The aim of the work was to study the effect of course drinking of selenium-enriched mineral water Essentuki № 4 in rats with diet-induced metabolic disorders. Biochemical criteria for lipid metabolism disorders were a decrease in high-density cholesterol fraction, an increase in leptin and triodothyronine levels. Under the influence of the course of internal administration of native and selenium modified mineral water Essentuki №4 lipid content, glucose and hormones in the blood was restored and corresponded to the control values. Differences between courses were determined by the formation of functional links between biochemical and hormonal markers of carbohydrate-fat metabolism. A direct link between insulin and leptin (r=+ 0.8; p=0.01) indicates a change in regulation and restoration of the signaling pathways of carbohydrate metabolism after the course of native MW. After a course of the modified selenium MW is determined by the direct correlation between triyodtironina and dehydroepiandrosterone (r=+ 0,6; p=0.04), indicating that activation of the processes of anabolism in tissues and organs exposed to dystrophic changes as a result of prolonged pathological dieting.

Метаболический синдром – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит первичная инсулинорезистентностъ и компенсаторная системная гиперинсулинемия. В экспериментальных работах представлены различные механизмы, приводящие к развитию инсулинорезистентности, связанные с алиментарными факторами и развитием абдоминального ожирения. Изменения происходят в результате нарушения эпигенетического контроля генов, регулирующих метаболизм липидов и липопротеинов, транспорта аминокислот, провоспалительных цитокинов в жировой ткани, печени и клетках крови [5,6]. В основе генеза ассоциированных с ожирением патологий лежит изменение профиля адипокинов, продуцируемых жировыми клетками. При ожирении уровень лептина коррелирует с уровнем индекса массы тела и

инсулинорезистентностью [1]. Распространенность абдоминального ожирения встречается у 23-25% взрослого населения среднего возраста и является основой метаболического синдрома. Однако однозначного мнения по поводу восстановления чувствительности инсулиновых рецепторов при коррекции питания и снижения индекса массы тела на сегодняшний день не существует. Проблемой метаболического синдрома является восстановление патологически измененного каскада сигнальных путей закрепленных в процессе нарушения углеводного и жирового обменов. Санаторно-курортное лечение у лиц с метаболическим синдромом как на начальном этапе развития инсулинорезистентности, так и на этапе дебюта сахарного диабета II типа способствует успешной коррекции нарушений гомеостаза глюкозы при использовании минеральной воды Ессентукского типа [4].

Более детальное изучение действия минеральных вод возможно при проведении экспериментальных исследований. Учитывая сопутствующие метаболическим нарушениям энергетический дисбаланс, окислительный стресс и провоспалительный цитокиновый статус возникает необходимость коррекции этого патологического комплекса. Поэтому использование обогащенной минеральной воды веществами, обладающими широким спектром действия на метаболизм клеток является актуальным [2,4]. Селен участвует в системе антиоксидантной защиты, репарации ДНК, гормональной регуляции, иммунных реакциях и может быть синергичным действию нативной минеральной воды, а также усилить её биопотенциал.

Целью исследования являлось изучение влияния курсового поения минеральной водой Ессентуки 4, обогащенной селеном на метаболический и гормональный спектры крови у крыс с диетиндуцированным метаболическим синдромом.

Материалы и методы.

Исследование выполняли на беспородных белых крысах самцах (n=36), массой 250-280 г. (при введении в эксперимент). Содержали животных в стандартных условиях вивария ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, регламентируемых СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Работа с животными проводилась по принципам гуманного обращения с животными, в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и других научных целях (ETS № 123, Strasbourg, 1986) с изменениями от 22 июня 1998 года. Все животные имели

свободный доступ к питьевой воде и получали ежедневно стандартный лабораторный корм. В соответствии с дизайном исследования моделирование метаболического синдрома проводилось в течение 180 дней при использовании гиперкалорийной диеты. В рацион животных был введен животный жир, увеличивающий суточную калорийность на 50-60% и 10% раствор сахара. После отмены патологической диеты животные опытных групп внутрижелудочно получали курс (21 день) минеральной воды (МВ) Ессентуки 4 (углекислая хлоридно-гидрокарбонатно-натриевая, средней минерализации, температуры 20 град), по 1,5 мл на 100 гр. веса животного и МВ с добавлением селена (MBSe) в виде субстанции «Селекор» (диметилдипиразолилселенида, Se – 300 мкг/кг). Согласно условиям эксперимента животные методом простой рандомизации были распределены в четырех группах. Первая контрольная группа животных (n=8) - получали только питьевую воду (ПВ) на протяжении всего эксперимента. Вторая опытная группа животных (n=10) получала питьевую воду (ПВ), третья (n=13) нативную минеральную воду (МВ) и четвертая (n=15) минеральную воду с селеном MBSe). Животные опытных групп получали высококалорийную углеводно-жировую диету в течение 180 дней, затем в течение 21 дня находились на стандартном пищевом рационе для грызунов, как контрольная группа. После завершения кормления высококалорийной диетой у животных брали кровь из хвостовой вены для определения содержания глюкозы. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом после завершения курса поения МВ и MBSe и проводили забор крови для получения сыворотки.

Регистрация результатов проводилась по определению содержания кортизола, инсулина, дегидроэпиандростерона, трийодтиронина, тироксина и лептина в крови животных на иммуноферментном автоматизированном анализаторе (производитель «Chem Well» Software Version 6.3, США) с использованием набора реагентов для количественного иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови (производитель ООО «Компания Алкор Био», Россия). В сыворотке крови животных на биохимическом анализаторе ChemWell (США) определяли содержание глюкозы, общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов. Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: КА= ХЛ-ЛПВП/ЛПВП.

Полученные данные оценивали с применением критерия Ньюмана-Кейсла для множественных межгрупповых сравнений и многофакторного дисперсионного анализа. Для анализа статистически значимых связей между

количественными показателями использовали критерий ранговой корреляции Спирмена. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25-Q75). Различия считали достоверными при минимальном уровне значимости $p<0,05$.

Результаты исследования.

Моделирование метаболического синдрома у грызунов с использованием высококалорийной диеты является наиболее легковоспроизводимым, индуцированным нарушением метаболизма углеводно-липидного обмена, биохимическими маркерами которого являются изменение содержания глюкозы и холестерина в крови. Длительность патологической диеты определяет глубину и выраженность фенотипических проявлений метаболического синдрома в органах мишенях. При использовании диетиндуцированной модели метаболических нарушений возможно проследить стадии развития неалкогольной жировой дистрофии печени под влиянием гиперкалорийного рациона у животных, начиная с 30 дня от стеатоза, стеатогепатита через 90 дней и до начала формирования фиброза печени к 180 дню патогенной диеты. Биохимические критерии нарушения липидного и углевозного обменов наблюдается уже на начальном этапе развития стеатогепатита, затем определяется симптоматика цитолиза [3].

В настоящем исследовании формирование метаболического синдрома достигалось 180 дневной высококалорийной диетой. Метаболические нарушения проявлялись увеличением уровня глюкозы в крови на 25% (5,5 (5-6) ммоль/л по сравнению с контрольными значениями у всех животных опытных групп.

Таблица1

Биохимические и гормональные показатели у крыс при моделировании диетиндуцированного метаболического синдрома

Группы	**Контроль «ВП»**	**«МС»**	**«МС+МВ»**	**«МС+ МВSe»**
Показатели	**Median [Q25; Q75]**	**Median [Q25; Q75]**	**Median [Q25; Q75]**	**Median [Q25; Q75]**
Глюкоза (ммоль/л)	**4,5 (4 – 4,7)**	**3,9* (3 – 4)**	**4,7 # (4,3 – 5,2)**	**4,9# (4 – 5)**
Общий холестерин (ммоль/л)	**3,3 (2,9 -3,5)**	**2,6 (2,5 – 2,9)**	**3 (2,8 – 3,3)**	**3 (2,7 – 3,3)**
ЛПВП (ммоль/л)	**1,28 (1,04 – 1,6)**	**0,88* (0,59 – 0,95)**	**1,07 (0,92 – 1,42)**	**0,99 (0,94 – 1,06)**
КА (усл.ед)	**1,5 (1,4 – 1,6)**	**2* (1,7 – 2,1)**	**1,6 (1,5– 1,8)**	**1,7 (1,6 – 1,9)**
Кортизол (нмоль/л)	**45 (43 – 46)**	**50 (40 – 58)**	**49 (45 – 54)**	**49 (43 - 49)**
ДГЭС (мкг/мл)	**0,357 (0,351 – 0,37)**	**0,377 (0,37 – 0,39)**	**0,39 (0,36 – 0,41)**	**0,378 * (0,371 – 0,389)**
Инсулин (мкМоль/л)	**1,8 (0,67 – 2,3)**	**1,96 (1,16 – 2,9)**	**0,8 (0,58 -1,46)**	**1,47 (1,14 – 1,77)**
Лептин (мкМоль/л)	**2,6 (2,5 – 2,6)**	**3,5 * (3,1 -5,9)**	**2,8 (1,25 – 4)**	**2,4 (1,72 – 3,6)**
Трийодтиронин (нмоль/л)	**1 (1 – 1,07)**	**2,1 * (1,5 – 2,7)**	**1,77 (1,08 – 2,07)**	**1,55 (1,12 – 1,75)**
Тироксин (нмоль/л)	**42,8 (41,3 – 44,8)**	**43 (40 - 49)**	**39 (35 - 50)**	**42 (41 – 43,7)**

Примечание: *- вероятность различий между контрольной и опытными группами с использованием критерия Ньюмана-Кьюлса при $p<0,05$ и # - вероятность различий между опытными группами с использованием критерия Ньюмана-Кьюлса при $p<0,05$

После отмены высококалорийной диеты у животных второй группы через 21 день наблюдается снижение уровня глюкозы ниже контрольных значений (табл.1). У них на фоне тенденции к снижению ОХС происходит усиление сдвига липидного спектра в сторону снижения транспортной формы ХС ЛПВП и увеличение КА. При этом отмечается повышение уровня лептина на фоне повышения трийодтиронина (T_3). В этой группе у животных сформировалась прямая корреляционная связь между уровнем лептина и T_3 ($r=+ 0,78$; $p=0,03$) и обратная между содержанием глюкозы и лептина ($r= - 0,8$; $p=0,01$). В условиях снижения поступления жира и сахара с пищей снижается углеводный ресурс и активируется липолиз, что по-видимому происходит за счет повышения тиреоидных гормонов у животных второй группы. Курс минеральной воды и минеральной воды с селеном восстанавливает уровень глюкозы до контрольных значений и снижает содержание T_3, которое также соответствует контрольным, эти изменения свидетельствует о нормализации

потребления клетками энергосубстратов. При этом, животные, получавшие только МВ имеют высокую дисперсию показателя содержания инсулина в крови. В третьей опытной группе определяются функциональные связи обратные между уровнем глюкозы и T_3 (r= - 0,6; p=0,04) и прямые между инсулином и лептином (r=+ 0,8; p=0,01), указывающие на изменение регуляции и восстановление сигнальных путей углеводного обмена. После курса MBSe в четвертой опытной группе определяется повышение содержания ДГЭС по сравнению с контролем (табл.1), при этом он не отличается от таковых значений в других опытных группах. Между содержанием глюкозы и ДГЭС установлена обратная связь (r= - 0,7; p=0,02), а между уровнем T_3 и ДГЭС прямая корреляционная связь (r=+ 0,6; p=0,04). В отличие от группы с МС (не получавшей МВ и MBSe) связь между уровнем лептина и Т3 становиться обратной (r= - 0,7; p=0,02).

Таким образом, под действием курса внутреннего приема нативной и модифицированной селеном минеральной воды Ессентукского типа показатели содержания в крови глюкозы и липидного спектра приближаются к значениям контрольной группы и отличаются от таковых у животных с метаболическим синдромом без приема МВ и MBSe. Различия влияния курсов МВ и MBSe наблюдаются в формировании функциональных связей между биохимическими и гормональными маркерами углеводно-жирового метаболизма. Так после курса MBSe определяется метаболическая «цепочка» связей активации процессов анаболизма, которая может лежать в основе процессов репарации в органах, подверженных дистрофическим изменениям в результате длительной патологической диеты.

Список литературы

1. Иванов В.В. Молекулярные механизмы модуляции липолиза в жировой ткани и развитие инсулинорезистентности при сахарном диабете / В.В. Иванов, Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая, О.Л. Носарева, Т.С. Федорова, В.В. Новицкий // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – т.58. - №4. – С.111-119.

2. Абрамцова А.В. Теоретическое обоснование коррекции метаболического синдрома природными минеральными водами в перспективе экспериментальных исследований / А.В. Абрамцова, Н.В. Ефименко, В.Ф. Репс, Д.С. Сопрун // Курортная медицина. – 2017. – №1. – С. 16–19.

3. Патент РФ № 2011100502/14, 10.06.2012. Караман Ю.К., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Способ моделирования полиорганной патологии у крыс // Патент России № 2453002. 2011. Бюл.№ 16.

4. Ефименко Н.В. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод ессентукского типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.В. Ефименко , А.С. Кайсинова , Т.Е. Федорова , Л.А. Ботвинева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. –№ 3. – С.14-17.

5. Myers M.G. Mechanisms of leptin action and leptin resistance / M.G. Myers, M.A. Cowley, H. Münzberg // Rev. Physiol. – 2008. –T.70 –C. 537–556.

6. Lee T.W. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes/ T.W. Lee, K.J. Bai, T.I. Lee, T.F. Chao, Y.H. Kao, Y.J. Chen // J Biomed Sci. 2017 - V24(1).

References

1. Ivanov V. V. Molecular mechanisms of modulation of lipolysis in adipose tissue and development of insulin resistance in diabetes / V. V. Ivanov, E.V. Ahristov,
E.A. Stepovaya, O. L. Nosareva, T. S. Fedorova, V. V. Novytskyy // Pathological physiology and experimental therapy. – 2014. – vol. 58. - No. 4. – S. 111-119.

2. Abramtsova A.V. Theoretical substantiation of correction of metabolic syndrome natural mineral waters in the future, experimental studies / A.V. Abramtsova, N. V. Efimenko, V. F. Reps, D. S. Suprun // Resort medicine. – 2017. - No. 1. – P. 16-19.

3. RF patent No. 2011100502/14, 10.06.2012. Karaman Yu.K., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. A method for modeling multiple organ pathology in rats // Russian Patent No. 2453002. 2011. Bull. No. 16.

4. Efimenko N.V. The effectiveness of Spa therapy with the use of drinking mineral water Essentuki type in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus of the 2nd type / N.V. Efimenko, A. S. Kasinova, T.E. Fedorova, L.A. Botvineva // problems of balneology, physiotherapy and medical physical culture. – 2015. –№ 3. – C.14-17.

5. Myers M.G. Mechanisms of leptin action and leptin resistance / M.G. Myers, M.A. Cowley, H. Münzberg // Rev. Physiol. – 2008. –T.70 –C. 537–556.

6. Lee T.W. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes/ T.W. Lee, K.J. Bai, T.I. Lee, T.F. Chao, Y.H. Kao, Y.J. Chen // J Biomed Sci. 2017 - V24(1).

Сведения об авторах: Анна Викторовна Абрамцова– старший научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК филиал ФГБУ СКФНКЦ ФМБА в г. Пятигорске, к.м.н., adramtsovaav@ngs.ru; **Наталья Викторовна Ефименко -** заместитель генерального директора по научной работе - руководитель ПНИИК ФФГБУ «СКФ ФМБА России» в г. Пятигорске, д.м.н., профессор, pniik.adm@skfmba.ru