

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-056.52-008.9-092:612.014.44
DOI:10.23888/НМЖ20172175-184

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ СВЕТОВОГО РЕЖИМА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ИНТАКТНЫХ КРЫС И ЖИВОТНЫХ С АЛИМЕНТАРЫМ ОЖИРЕНИЕМ

В.В. ДАВЫДОВ, Д.В. МЕДВЕДЕВ, Д.Р. ШОДИЕВ, М.С. НЕКРАСОВА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Ожирение является широко распространённым заболеванием, обуславливающим глубокое нарушение обмена веществ, снижение работоспособности и повышающим риск развития таких осложнений как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность и т.д. Указанные осложнения во многом обусловлены нарушением обмена липидов, увеличением количества атерогенных липопротеинов в плазме крови, снижением чувствительности тканей к инсулину, что в конечном итоге приводит к развитию метаболического синдрома. Развитие современного общества привело к повышению ритма жизни, к работе заводов и фабрик 24 часа в сутки, что вынуждает людей работать в ночное время, подвергаясь десинхронизации суточных биоритмов, связанной с изменениями светового режима, что отражается на функциональных показателях организма, приводя к снижению общей сопротивляемости всех систем, и метаболизму организма. Сущность де-синхроноза заключается в рассогласовании по фазе циркадианных ритмов организма, в результате чего возникают различные нарушения его благополучия: расстройства сна, снижение аппетита, ухудшение самочувствия, настроения, падение работо-способности, невротические расстройства и даже органические заболевания (гастриты, язвенная болезнь и др.). Поэтому интерес представляет изучение влияния световой депривации на функциональные показатели, отражающие выносливость к гипобарической гипоксии и максимальной физической работоспособности, а также на состояние липидного обмена при нормальной массе тела и ожирении. Анализируя полученные нами результаты, мы обнаружили, что при нормальном световом режиме алиментарное ожирение у крыс приводит к увеличению количества жира в организме, гиперхолестеролемии, гипертриглицеридемии, гипергликемии, снижению устойчивости к гипобарической гипоксической гипоксии и максимальной физической нагрузке. Световая депривация ослабляет отмеченные нарушения липидного обмена при ожирении, но негативно сказывается на функциональных показателях состояния организма животных, отражающих выносливость как к максимальной физической нагрузке, так и к тяжелой гипобарической гипоксии.

Ключевые слова: ожирение, нарушение светового режима, липидные показатели крови, функциональные показатели.

EFFECT OF LIGHT REGIMES VIOLATIONS ON LIPID METABOLISM IN INTACT RATS AND ANIMALS WITH ALIMENTARY OBESITY

V.V. DAVYDOV, D.V. MEDVEDEV, D.R. SHODIEV, M.S. NEKRASOVA

Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Obesity is a widespread disease which causes profound metabolic disorders, decreased operability and increased risk of developing of complications such as diabetes, hypertension, heart failure, etc. These complications are largely due to metabolic disorders of lipid metabolism, increased number of atherogenic lipoproteins in plasma, reduced tissue sensitivity to insulin, which ultimately leads to the development of metabolic syndrome. The development of modern society has led to an increase in the rhythm of life, the work of factories 24 hours a day, forcing people to work at night, exposing to desynchronization of daily rhythms, associated with changes in light conditions, which is reflected in the functional indexes of the body, leading to a decrease in the total resistance of all systems, and the metabolism of the organism. The essence of desynchronosis is a mismatch in phase of circadian rhythms of the body, thus causing various violations of his well-being: sleep disturbances, decreased appetite, deterioration of health, mood, drop in operability, neurotic disorders, and even organic diseases (gastritis, peptic ulcer disease, and others). So, there is an interest in studying the effect of light deprivation on the functional indicators, reflecting the endurance to hypobaric hypoxia and maximum physical operability, as well as lipid metabolism in normal body weight and obesity. By analyzing the results, we found that under normal light mode, alimentary obesity in rats leads to increased body fat, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, decreased resistance to hypobaric hypoxia and maximum physical exertion. Light deprivation weakens the disorders of lipid metabolism in obesity, but has a negative effect on the functional indicators of the animals' organism, reflecting endurance to maximum exertion and severe hypobaric hypoxia.

Keywords: obesity, violation of light conditions, blood lipid indicators, functional indicators.

Ожирение – хроническое, многофакторное, генетически обусловленное, опасное для жизни заболевание, в основе которого лежит накопление избыточного количества жира в организме, приводящее к серьезным физическим, метаболическим, физиологическим, психологическим и социальным негативным последствиям [1].

По данным ВОЗ на 2014 г. в мире насчитывается около 1,9 млрд людей, имеющих избыточный вес. Из них 600 млн страдают ожирением. В России избыток веса имеется у 60% женщин и 50% мужчин старше 30 лет, 30% населения страдают ожирением. Ожирение снижает работоспособность и может приводить к утрате трудоспособности, что связано с развитием таких осложнений как инсу-

линнезависимый сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность [2]. Эти осложнения могут служить причиной госпитализации населения, повышают смертность в общей популяции. Развитие заболеваний, ассоциированных с ожирением, связано с глубокими нарушениями обмена веществ и особенно метаболизма липидов.

Цивилизация общества привела не только к увеличению частоты избыточной массы тела, но и к распространению нарушений суточных биоритмов. В формировании биоритмов особая роль отводится воздействию на организм света. Изменения светового режима оказывает влияние на многие функции организма и это не может не отражаться на метаболических и

функциональных показателей. Таким образом, приобретает актуальность изучение влияния изменения светового режима (световой депривации) на функциональные показатели, отражающие выносливость и работоспособность, на липидный обмен как интактных животных, так и животных с алиментарным ожирением.

Цель исследования

Выявить влияние нарушений светового режима на состояние липидного обмена и функциональные показатели организма, отражающие его устойчивость к тяжелой гипобарической гипоксии и максимальной физической нагрузке.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 28 крысах – самцах линии Wistar со средней массой тела 280-300 г, которые составили 4 серии опытов по 7 особей в каждой. Все работы с животными проводились в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказом Министерства Здравоохранения РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

1 серия – интактные животные, содержащиеся при естественном световом режиме;

2 серия – животные без алиментарного ожирения, содержащиеся 21 день в полной темноте (за исключением ежедневного 15 минутного срока кормления животных и чистки клеток);

3 серия – животные с алиментарным ожирением, находящиеся 21 день при естественном световом режиме;

4 серия – животные с алиментарным ожирением, находящиеся 21 день в полной темноте.

Все исследуемые крысы находились в виварии в течение 3-х месяцев.

Алиментарное ожирение (3 и 4 серии) воспроизводилось путем изменения характера питания крыс, которые содержались 7 недель на высококалорийной углеводно-жировой диете, состоящей из лабораторного корма (42,5%), сливочного масла (25%), сладкого сгущенного молока

(32,5%) [3]. Диета содержала: 9,28% белков, 25,52% жиров, 20,1% углеводов. На каждую особь в сутки приходилось по 40 г такой пищи. Животные без ожирения получали 40 г лабораторного корма «Ассортимент Агро», содержащего 9,2% белков, 2% жиров, 4,4% углеводов.

Нарушение светового режима у животных опытных серий (2 и 4) осуществлялось путем помещения на 21 день в полную темноту (за исключением срока кормления животных и чистки клеток).

В ходе эксперимента с ожирением регистрировали динамику изменения массы тела еженедельно, а в опытах со световой депривацией в исходном состоянии и через 3 недели.

В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов спектрофотометрически с использованием соответствующих наборов (Ольвекс Диагностикум), а также концентрацию глюкозы с помощью глюкометра (Bionime Rightest GM 550). В начале и конце эксперимента определяли: 1) максимальную продолжительность плавания крыс в воде (температура 21°C) с грузом у корня хвоста (5% от массы тела) до третьего погружения под воду, 2) устойчивость к гипобарической гипоксической гипоксии (до возникновения признаков клонических судорог).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statsoft Statistica 6,0. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение соответствовало нормальному для определения статистической значимости в независимых группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Ньюмена-Кейлса, а в зависимых группах – ANOVA повторных измерений и критерий Ньюмена-Кейлса повторных измерений. Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$ [4].

Результаты и их обсуждение

В результате потребления высококалорийной пищи крысами серии 3 и 4, нами было установлено значительное увеличение массы тела (20% от первоначальной массы), что являлось статистически значимым в сравнении с интактной серией. Прирост массы тела у крыс 3 и 4

серий по сравнению с исходной был статистически значимым со 2-й недели кормления высококалорийным кормом. У крыс 1 и 2 серий наблюдалась постепенная прибавка массы тела, что объясняется ростом и взрослением животных, а также благоприятными условиями их содержания в виварии (рис. 1).

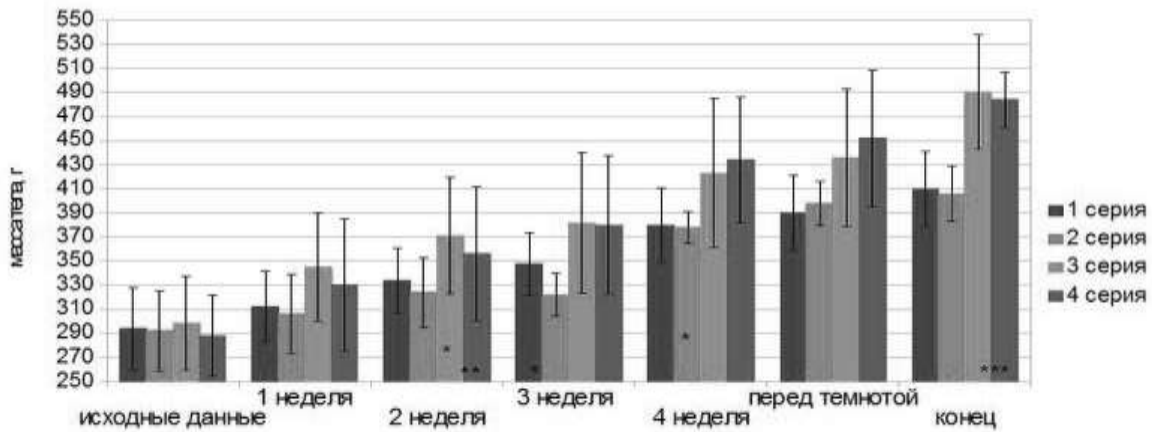


Рис. 1. Динамика изменений массы тела у крыс 1-4 серий

Примечание: * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,05$; *** $P_{1-3} \leq 0,01$ - $P_{1-4} \leq 0,01$; *** $P_{2-3} \leq 0,01$ - $P_{2-4} \leq 0,01$

При вскрытии животных выявлена значительная разница в общем количестве внутрибрюшного и подкожного жира

между сериями с ожирением (3-4) и сериями без ожирения (1-2) (рис. 2) [5].

Проведенные нами тесты, отражаю-

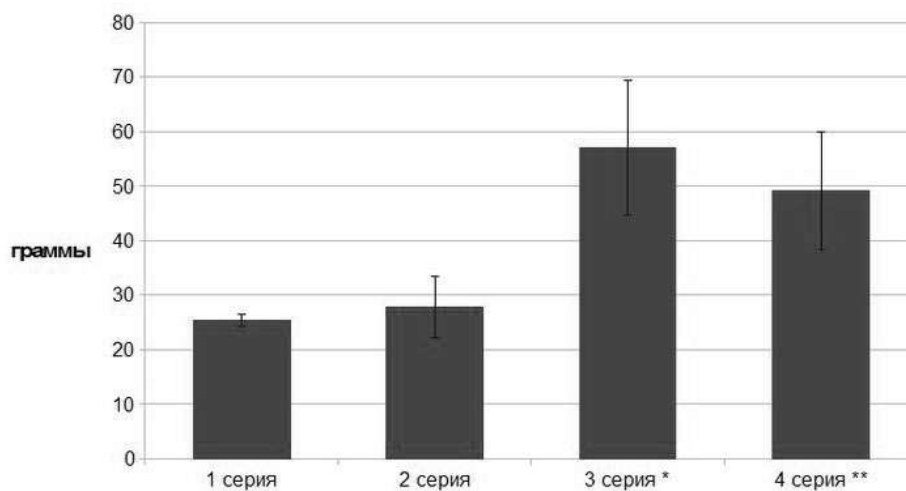


Рис. 2. Общее количество жира в организме крыс 1-4 серий

Примечание: * $P_{1-3} \leq 0,01$; $P_{2-3} \leq 0,01$; ** $P_{1-4} \leq 0,01$; $P_{2-4} \leq 0,01$

щие физическую работоспособность и выносливость (рис. 3, 4), показали значительное снижение выносливости у серии 3 и 4, по сравнению с животными из серии 1 и 2. В силу избыточного отложения жира в брюшной полости и высокого стояния диафрагмы повышается внутрибрюшное и внутригрудное давление, что затрудняет работу сердца и уменьшает дыхательную экскурсию грудной клетки.

Все это, а также уменьшение эластичности самой легочной ткани приводит к снижению вентиляции легких, нарушению газообмена, дыхательной недостаточности [6]. Нами также отмечено снижение работоспособности после световой депривации у серии 2, что проявляется в виде уменьшения длительности плавательной пробы (рис. 4). Данные изменения связаны с нарушением суточных ритмов.

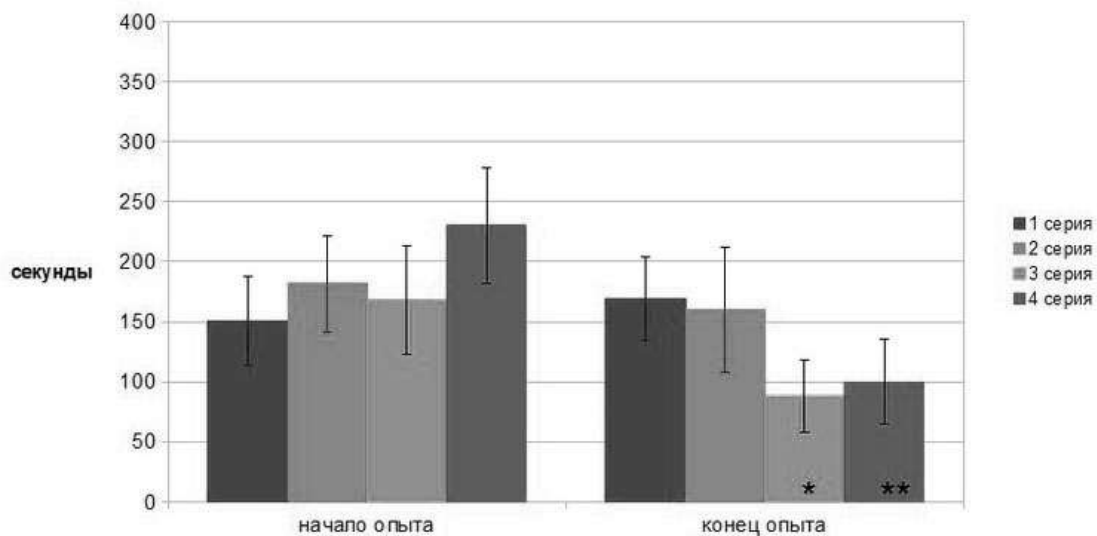


Рис. 3. Динамика изменения устойчивости крыс к гипобарической гипоксической гипоксии у крыс 1-4 серий

Примечание: * $P_{1-3} \leq 0,01$; ** $P_{1-4} \leq 0,05$

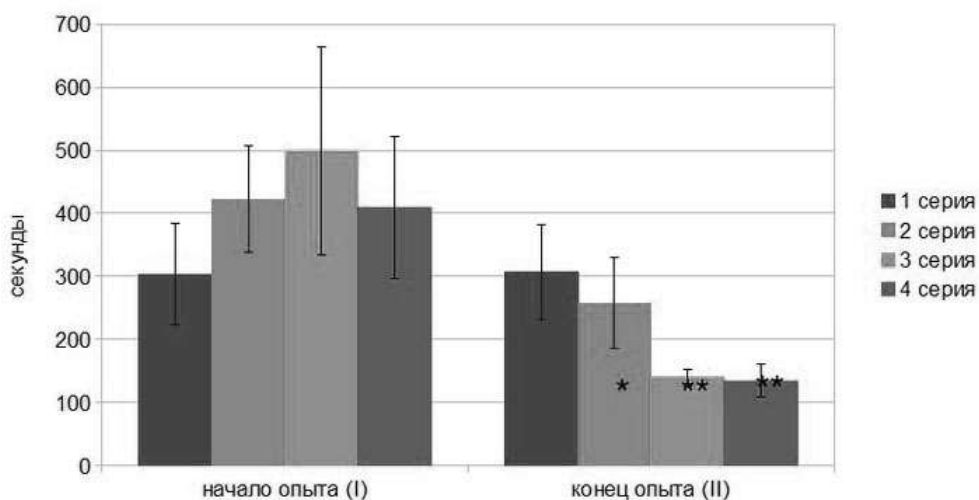


Рис. 4. Динамика изменения продолжительности плавательной пробы у крыс 1-4 серий

Примечание: * $P_{I-II} \leq 0,05$; ** $P_{I-II} \leq 0,01$ $P_{II 1-3,1-4} \leq 0,01$ $P_{II 2-3,2-4} \leq 0,01$

У крыс с алиментарным ожирением отмечено резкое увеличение уровня триглицеридов по сравнению с интактными животными, при этом увеличение было

статистически значимым как внутри серии, так и между сериями. У крыс 1 и 2 серии было незначительное увеличение уровня триглицеридов.

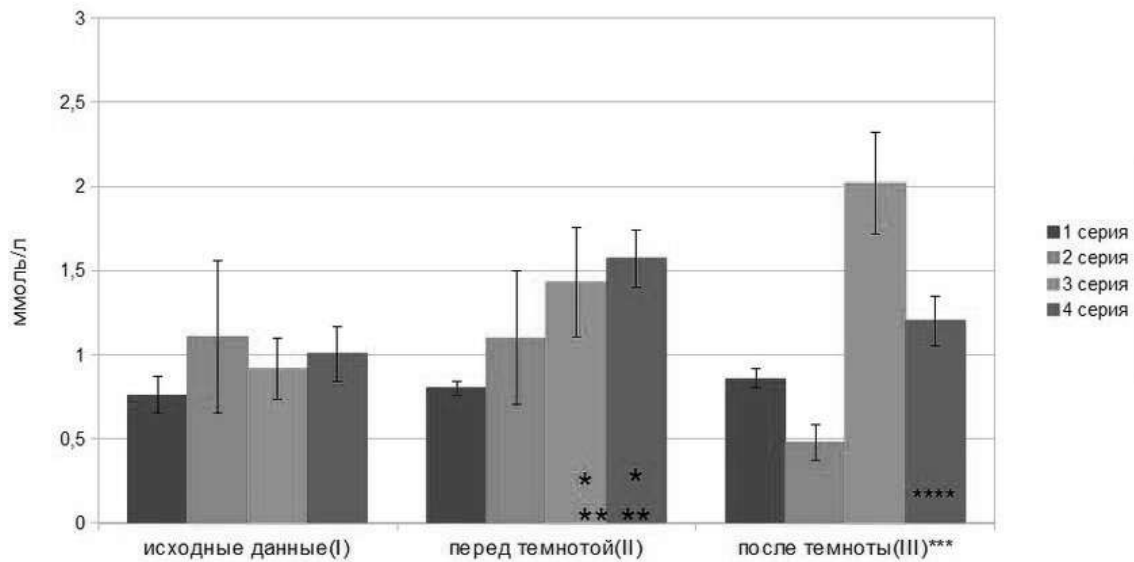


Рис. 5. Динамика изменений уровня триглицеридов у крыс 4 серий

Примечание: * $P_{I-II} \leq 0,05$; ** $P_{I-3} \leq 0,05$; $P_{I-4} \leq 0,05$; *** $P_{I-2, I-3, I-4} \leq 0,01$; **** $P_{II-III} \leq 0,05$

При ожирении у крыс 3 и 4 серии была отмечена гиперхолестеринемия за счет ЛПНП и ЛПОНП, по сравнению с крысами серии 1 и 2. При этом увеличение уровня холестерина было ста-

стистически значимым (рис. 6). Статистически значимое изменение уровня холестерина ЛПВП у животных всех серий не наблюдалось (рис. 7).

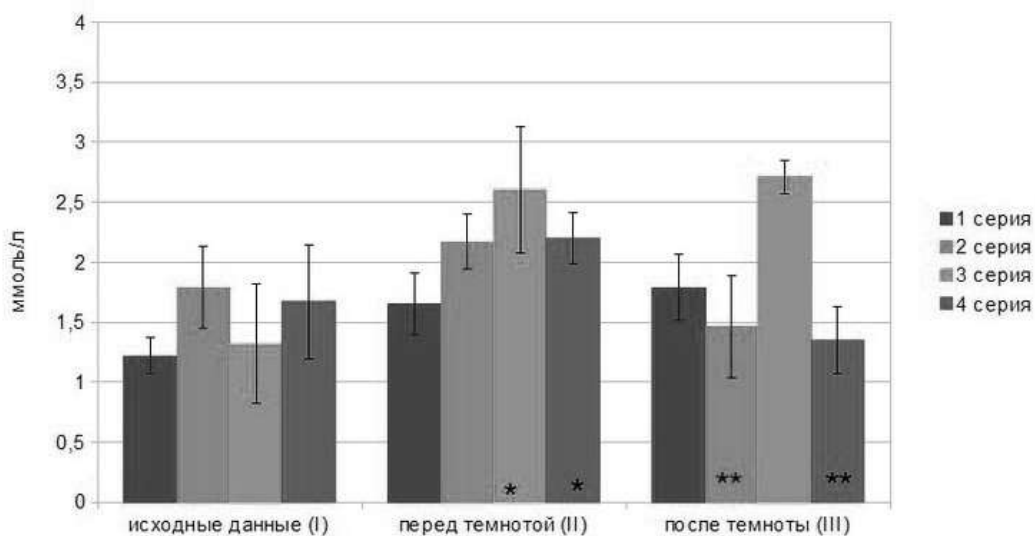


Рис. 6. Динамика изменений уровня общего холестерина

Примечание: * $P_{I-II} \leq 0,01$; ** $P_{II-III} \leq 0,01$ $P_{II-3} \leq 0,05$; $P_{II-4} \leq 0,05$ $P_{III-3-4} \leq 0,01$

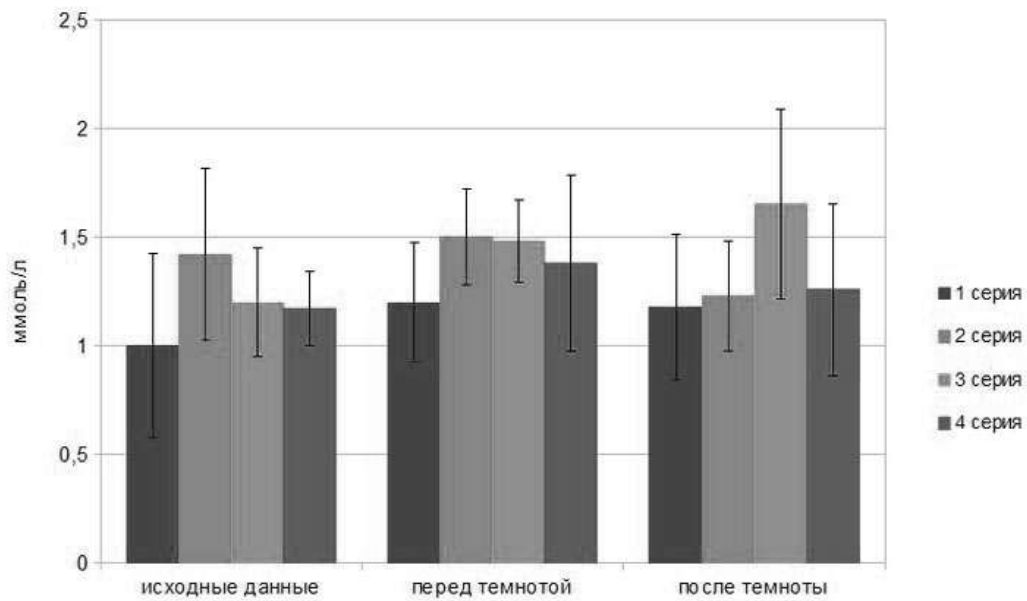


Рис. 7. Динамика изменений уровня холестерина ЛПВП у крыс 1-4 серий

Примечание: $P > 0,05$

Увеличение концентрации глюкозы в крови отмечалось у представителей всех четырех серий, что, возможно, связано с

изменением возраста крыс, однако увеличение глюкозы у 3 и 4 серии было статистически значимым (рис. 8).

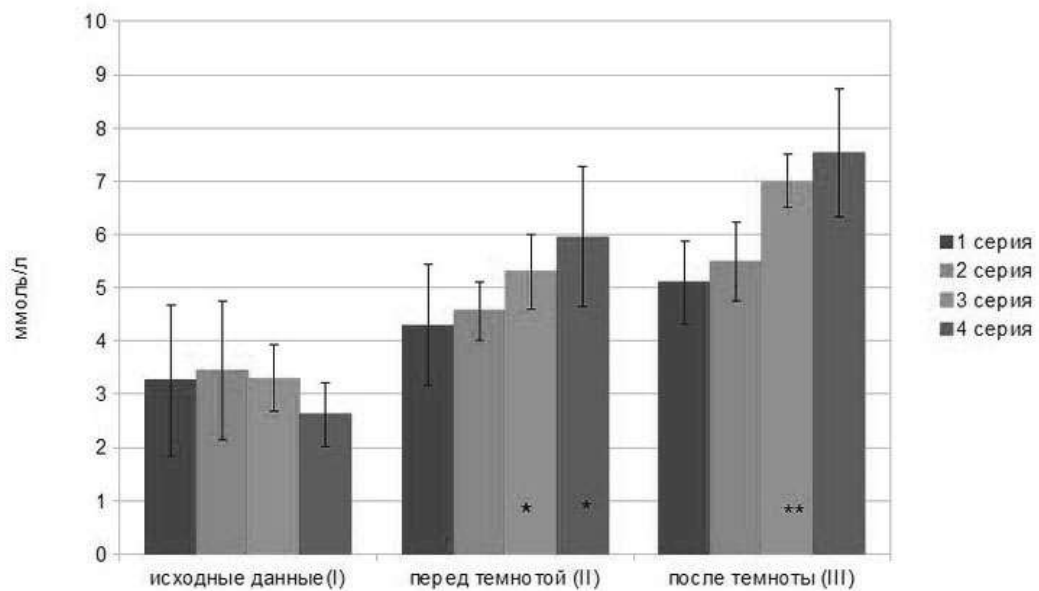


Рис. 8. Динамика изменения концентрации глюкозы в крови у крыс 1-4 серий

Примечание: * $P_{I-II} \leq 0,05$ ** $P_{II-III} \leq 0,05$

Смоделированная трехнедельная световая депривация животных серии 2 и 4 отразилась метаболическими изменениями. Кроме того, у серии 2 отмечено изменение в поведении, отражающееся в повышении агрессивности и возбудимости. Трехнедельная световая депривация способствовала нивелированию метаболических сдвигов в липидном обмене у серии 4 (рис. 5, 6), а у серии 2 препятствовала незначительным сдвигам в сторону увеличения показателей липидного обмена (рис. 5, 6).

Продемонстрированные изменения в липидном обмене, возможно, связаны с выработкой в темное время суток гормона мелатонина [7]. В организме млекопитающих мелатонин организует суточную и сезонную динамику физиологической активности органов и тканей, консолидируя и адаптируя их работу к изменяющимся условиям внешней среды через рецепторы, расположенные в различных органах [8]. Участие мелатонина в регуляции обмена веществ реализуется несколькими путями, захватывающими множество органов и систем [9]. Например, мелатонин принимает участие в регуляции индукции адренокортикотропным гормоном секреции кортизола, продукции

3 β -гидроксистероиддегидрогеназы м-РНК, регулирующей синтез глюкокортикоидов [10]. В частности, посредством рецепторов в поджелудочной железе мелатонин угнетает деятельность β -клеток островков Лангерганса, тем самым снижая выработку инсулина и увеличивая секрецию глюкагона [11].

Выводы

1. При нормальном световом режиме алиментарное ожирение у крыс, моделируемое содержанием животных на высококалорийной углеводно-жировой диете, приводит, во-первых, к увеличению количества жира в организме, во-вторых, к нарушениям липидного обмена в виде гиперхолестеролемии и гипертриглицеридемии, в-третьих, к развитию гипергликемии, в-четвертых, значительно снижает устойчивость крыс к гипобарической гипоксической гипоксии и максимальной физической нагрузке.

2. Длительная световая депривация в течение 21 дня значительно ослабляет данные нарушения липидного обмена у крыс с моделью алиментарного ожирения, но приводит к снижению функциональных показателей, отражающих выносливость и работоспособность.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективность противоастматической терапии у больных бронхиальной астмы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. №4. С. 81-90.
2. Бутрова С.А., Плохая А.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики // Сахарный диабет. 2005. №3 (28). С. 45-50.
3. Никоноров А.А., Тиньков А.А., Железнов Л.М., Иванов В.В. Методический подход к изучению ожирения в эксперименте. Оренбург, 2013. 240 с.
4. Ильичева А.С., Фомина М.А., Медведев Д.В. Характеристика продуктов окислительного повреждения белков мио-

карда на фоне гипергомоцистеинемии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №4. С. 37-43.

5. Якимович И.Ю., Бородин Д.А., Подрезов И.К., Иванов В.В., Васильев В.Н., Котловский М.Ю. и др. Влияние физических нагрузок на морфометрические параметры мезентариальной и подкожной жировой ткани крыс с ожирением, индуцированным высокожировой диетой // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. №2. С. 43-51. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015241-49.

6. Alexander J.K., Turell D.J., Drew M.J. Mechanisms of dyspneainobesity // Cardiovasc Res Cent Bull. 1963. Vol. 16. P. 27-32.

7. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action // *Physiological Reviews*. 1998. Vol. 78, №3. P. 687-721.

8. Nosjean O., Nicolas J.P., Klupsch F., Delagrance P., Canet E., Boutin J.A. Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2 // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 61, №11. P. 1369-1379.

9. Richter H.G., Torres-Farfan C., Garcia-Sesnich J., Abarzua-Catalan L., Henriquez M.G., Alvarez-Felmer M., Gaete F et al. Rhythmic expression of functional MT1 melatonin receptors in the rat adrenal gland // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. P. 995-1003.

10. Рапопорт С.И., Мелатонин: перспективы применения в клинике. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 176 с.

11. Bahr I., Muhlbauer E., Schulte H., Peschke E. Melatonin stimulates glucagon secretion in vitro and in vivo // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 50. P. 336-344.

References

1. Uriasev OM, Panfilov YuA. Vliianie ozhireniia na kliniko-funktsionalnye pokazateli i effektivnost protivooastmaticheskoi terapii u bolnykh bronkhialnoi astmy [Effect of obesity on the clinical and functional performance and efficiency of anti-asthmatic therapy in patients with bronchial asthma]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2013; 4: 81-90. (in Russian)

2. Butrova SA, Plokhiaia A.A. Ozhirenie i sakharnyi diabet: obshchnost etiologii i profilaktiki [Obesity and diabetes: common etiology and prevention]. *Sakharnyi diabet [Diabetes]*. 2005; 3 (28): 45-50. (in Russian)

3. Nikonorov AA, Tinkov AA, Zheleznov LM, Ivanov VV. *Metodicheskii podkhod k izucheniiu ozhireniia v eksperimente* [The methodical approach to the study of obesity in the experiment]. Orenburg; 2013. (in Russian)

4. Ilicheva AS, Fomina MA, Medvedev DV. Harakteristika produktov oksislitel'nogo povrezhdeniya belkov miokarda na

fone gipergomocisteinonii [Characteristics of oxidative damage to the protein products of the myocardium against hyperhomocysteinemia]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2014; 4: 37-43. 240 p. (in Russian)

5. Yakimovich IYu, Borodin DA, Podrezov IK, Ivanov VV, Vasilev VN, Kotlovskij MYu et al. Vliyanie fizicheskikh nagruzok na morfometricheskie parametry mezentariialnoj i podkozhnoj zhirovoy kani krys s ozhireniem i inducirovannym vysokozhirovoj dietoj [The impact of physical activity on the morphometric parameters mezentariialnoy and subcutaneous adipose tissue of obese rats induced by high-fat diet]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 2: 43-51. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015241-49. (in Russian)

6. Alexander JK, Turell DJ, Drew MJ. Mechanisms of dyspnea in obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull.* 1963; 16: 27-32.

7. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews*. 1998; 78 (3): 687-721.

8. Nosjean O, Nicolas JP, Klupsch F, Delagrance P, Canet E, Boutin JA. Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 61 (11): 1369-1379.

9. Richter HG, Torres-Farfan C, Garcia-Sesnich J, Abarzua-Catalan L, Henriquez MG, Alvarez-Felmer M, Gaete F et al. Rhythmic expression of functional MT1 melatonin receptors in the rat adrenal gland. *Endocrinology*. 2008; 149: 995-1003.

10. Rapoport SI, ed. *Melatonin: perspektivy primeneniia v klinike* [Melatonin: prospects of application in the clinic]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 176 p. (in Russian)

11. Bahr I, Muhlbauer E, Schulte H, Peschke E. Melatonin stimulates glucagon secretion in vitro and in vivo. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 336-344.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давыдов В.В. – д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

E-mail: davydov.vikt@yandex.ru

Медведев Д.В. – ассистент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

E-mail: meddmit@mail.ru

Шодиев Д.Р. – студент 4 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

E-mail: shodiev.dima@yandex.ru

Некрасова М.С. – студентка 4 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

E-mail: marina.nekrasova.95@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Davydov V.V. – MD, Professor of the chair of pathophysiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

E-mail: davydov.vikt@yandex.ru

Medvedev D.V. – assistant, Department of biological chemistry with the course of clinical laboratory diagnostics FDPO, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

E-mail: meddmit@mail.ru

Shodiev D.R. – 4th year student of the medical faculty, medical faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

E-mail: shodiev.dima@yandex.ru

Nekrasova M.S. – 4th year student of the medical faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

E-mail: marina.nekrasova.95@mail.ru