

**КАРНІТИН – ЙОГО РОЛЬ ПРИ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ**

*Вивчено вплив карнітину на показники обміну ліпідів при дії ксенобіотиків. Використання карнітину з метою корекції біохімічних порушень суттєво покращує показники обміну ліпідів в уражених тварин. Карнітин проявив певний позитивний вплив на концентрацію холестеролу та неетерифікованих жирних кислот. Отримані результати є експериментальною основою для подальшого вивчення і можливого застосування карнітину за умов токсичного ураження ксенобіотиками.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неетерифіковані жирні кислоти, холестерол, ліпопротеїни низької, високої, дуже низької густини, коефіцієнт атерогенності.

**ВСТУП.** На основі аналізу значної кількості публікацій вітчизняних та зарубіжних фахівців можна стверджувати, що проблема корекції порушень метаболічних процесів за умов токсичного ураження печінки все ще залишається складною і далекою від задовільного вирішення. Літературні дані, які стосуються можливості застосування за токсичного ураження печінки антиоксидантів, засобів метаболічної дії, ліпосомальних препаратів та інших мембранопротекторів, розрізнені й часто суперечливі [11]. Залишаються невисвітленими молекулярні механізми позитивного ефекту за токсичного ураження печінки еферентних методів терапії та їх поєднання з іншими терапевтичними заходами. Майже не дослідженим є аспект корекції патологічних порушень, що виникають за умов дії гепатотропних ксенобіотиків.

Карнітин синтезується в організмі з амінокислот лізину й метіоніну при достатньому надходженні заліза, вітамінів С, РР, В, відіграє ключову роль у транспорті вищих жирних кислот у мітохондріях, де відбувається їх окиснення з утворенням АТФ [8, 10]. Дефіцит L-карнітину призводить до порушень ліпідного й білкового обміну. Не підсилюючи розпаду жирової тканини, карнітин підвищує утилізацію ліпідів з метою енергозабезпечення і, в результаті, сповільнює синтез молекул жиру в підшкірно-жировому депо. Чудовою властивістю карнітину є його здатність знижувати вміст в організмі холестеролу й сповільнювати утворення судинних атеросклеротичних бляшок. Під його впливом підвищується утворення лецитину в печінці, а оскільки лецитин “вими-

ває” з атеросклеротичних бляшок холестерол, то можна говорити про те, що карнітин – це одна зі сполук, застосування яких дозволяє досягти активного довголіття [6].

Таким чином, метою даної роботи було дослідити коригувальний вплив карнітину на показники обміну ліпідів за дії алкоголю та солей важких металів.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 170–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. У роботі використовували солі важких металів – плумбуму ацетат у дозі 11 мг/кг і кадмію хлорид у дозі 3,3 мг/кг маси тіла, що становило, відповідно, 0,05 LD<sub>50</sub> [2], які вводили внутрішньошлунково щоденно протягом 30 днів. Після останнього введення (на 31 день) щурам одноразово внутрішньошлунково вводили етанол, який попередньо розводили у 0,9 % розчині натрію хлориду, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси тіла тварини [3]. Як коригувальний чинник було використано 2 % водний розчин карнітину, який вводили внутрішньошлунково з розрахунку 50 мг/кг маси протягом усього експерименту [1, 2].

Піддослідних тварин поділили на 4 групи: 1-ша – інтактні; 2-га – уражені етанолом; 3-тя – уражені етанолом на фоні 30-денного введення кадмію хлориду і плумбуму ацетату; 4-та – уражені етанолом на фоні 30-денного введення кадмію хлориду і плумбуму ацетату, яким проводили корекцію карнітином. Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом на 3-тю, 5-ту і 7-му доби після введення етанолу. Як контроль використовували інтактних статевов-

© І. Р. Бекус, 2012.

зрілих тварин. Для дослідження брали плазму крові.

Для вивчення ліпідного обміну використовували такі методи. Концентрацію неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК) визначали методом [9], який ґрунтується на тому, що ліпіди сироватки крові екстрагували сумішшю ізопропілового спирту і гептану в кислому середовищі, холестерол (ХЛ) при наявності оцтового ангідриду та суміші ацетатної і сульфатної кислот утворює сполуку зеленого кольору [4]. Вільний холестерол осаджували дигітоніном і визначали в осаді за реакцією Златкіса–Зака [5]. Метод визначення етерифікованого холестеролу полягає у зв'язуванні вільного холестеролу дигітоніном. Хлороформний екстракт, що містив ефірнозв'язаний холестерол, використовували для кольорової реакції Лібермана–Бурхарда [5]. Визначення ХЛ у ліпопротеїнах високої густини (ХЛ ЛПВГ) полягає в тому, що  $\alpha$ -ліпопротеїни і зв'язаний з ними ХЛ залишаються у плазмі крові після того як пре- $\beta$  і  $\beta$ -ліпопротеїни осаджуються гепарином при наявності іонів марганцю [7]. Дослідження ХЛ у  $\beta$ - та пре- $\beta$ -ліпопротеїнах і коефіцієнта атерогенності проводили розрахунковим методом за формулами [7]. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як свідчать результати, наведені в таблиці 1, ми зафіксували достовірне зниження концентрації НЕЖК у плазмі крові за дії карнітину. На 3-тю добу від початку введення даної сполуки цей показник був на 29 % нижчим, ніж в уражених тварин, яким корекцію не проводили.

На 5-ту і 7-му доби абсолютні показники продовжували знижуватись і становили, відповідно, 56 та 54 % від їх рівня в уражених щурів. Однак варто відмітити, що вміст НЕЖК усе ж був достовірно вищим, ніж в інтактних тварин.

Як видно з таблиці 2, при дослідженні концентрації загального холестеролу в плазмі

крові зафіксовано лінійне її зниження протягом усього експерименту. Так, у щурів, яким вводили карнітин, цей показник був на 12 % меншим на 3-тю добу експерименту порівняно з таким у некорегованих тварин.

Аналогічну тенденцію ми спостерігали і в наступні доби – на 30 та 39 % відповідно порівняно з ураженими тваринами. Карнітин по-різному впливав і на співвідношення різних форм ХЛ. Було відмічено зростання етерифікованого холестеролу в усі доби дослідження порівняно зі щурами, ураженими етанолом і солями кадмію та плюмбуму. Так, на 3-тю добу його концентрація перевищувала аналогічний показник даної групи в 1,07 раза, на 5-ту – в 1,16 раза, на 7-му – в 1,7 раза, проте до рівня інтактних тварин цифри не наближались. Концентрація вільного холестеролу, навпаки, достовірно знижувалась порівняно з ураженими щурами, яким карнітин не вводили. На 3-тю добу показник був нижчим в 1,4 раза, на 5-ту – у 2,1 раза, на 7-му – у 2,5 раза (табл. 2).

Корекція карнітином позитивно вплинула також на спектр ліпопротеїнів у тварин з токсичним ураженням етанолом на тлі 30-денного введення кадмію хлориду і плюмбуму ацетату.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 3, бачимо, що концентрація ХЛ ЛПВГ лінійно зростала протягом усього терміну експерименту, хоча до кінця дослідження все ж достовірно відрізнялась від рівня інтактних тварин. Щодо ХЛ ЛПНГ, то його концентрація достовірно знижувалась упродовж усього експерименту, і при порівнянні даного показника з таким в уражених щурів можна констатувати, що на 3-тю добу він був меншим за аналогічний показник некорегованих тварин в 1,7 раза, на 5-ту – у 2,9 раза і на 7-му – в 4,2 раза. Концентрація ЛПДНГ за дії карнітину мала тенденцію до зростання, однак показники достовірно не відрізнялись від рівня в інтактних тварин.

Розраховуючи коефіцієнт атерогенності, ми відмітили, що за дії карнітину спостерігається його зменшення в 1,3, 2,3 та 4,4 раза відповідно на 3-тю, 5-ту і 7-му доби експерименту

Таблиця 1 – Динаміка вмісту НЕЖК у плазмі крові щурів з гострим алкогольним отруєнням на тлі 30-денного введення кадмію хлориду та плюмбуму ацетату та за корекції карнітином ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

інтактні	Група тварин					
	уражені етанолом, кадмію хлоридом та плюмбуму ацетатом (1-ша група)			корекція карнітином (2-га група)		
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
НЕЖК, плазма, ммоль/л						
0,51±0,05	1,56±0,09 $p_1 < 0,001$	1,62±0,11 $p_1 < 0,001$	1,44±0,12 $p_1 < 0,001$	1,12±0,08 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	0,92±0,07 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	0,78±0,05 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,01$

Таблиця 2 – Динаміка вмісту холестеролу в крові щурів з гострим алкогольним отруєнням на тлі 30-денного введення кадмію хлориду і плюмбуму ацетату та за корекції карнітином ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група тварин						
інтактні	уражені етанолом, кадмію хлоридом та плюмбуму ацетатом (1-ша група)			корекція карнітином (2-га група)		
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
Загальний холестерол, плазма крові, ммоль/л						
2,18±0,09	2,87±0,09 $p_1 < 0,01$	3,44±0,28 $p_1 < 0,01$	3,72±0,21 $p_1 < 0,001$	2,53±0,18 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,41±0,15 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,02$	2,28±0,18 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
Етерифікований холестерол, плазма крові, ммоль/л						
1,52±0,07	1,28±0,09 $p_1 < 0,01$	1,14±0,08 $p_1 < 0,001$	1,24±0,11 $p_1 < 0,01$	1,38±0,08 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	1,32±0,06 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	1,44±0,09 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Вільний холестерол, плазма крові, ммоль/л						
0,66±0,04	1,59±0,09 $p_1 < 0,01$	2,30± 0,10 $p_1 < 0,01$	2,08±0,07 $p_1 < 0,001$	1,15±0,06 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$	1,09±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	0,84±0,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Таблиця 3 – Динаміка вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької густини у плазмі крові щурів з гострим алкогольним отруєнням на тлі 30-денного введення кадмію хлориду і плюмбуму ацетату та за корекції карнітином ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група тварин						
інтактні	уражені етанолом, кадмію хлоридом та плюмбуму ацетатом (1-ша група)			корекція карнітином (2-га група)		
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
ХЛ ЛПВГ, плазма крові, ммоль/л						
1,54±0,02	1,19±0,06 $p_1 < 0,01$	1,14±0,05 $p_1 < 0,001$	1,12±0,07 $p_1 < 0,01$	1,23±0,08 $p_1 < 0,01$ $p_1 > 0,05$	1,29±0,05 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	1,32±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
ХЛ ЛПНГ, плазма крові, ммоль/л						
0,25±0,07	1,44±0,02 $p_1 < 0,001$	2,04±0,22 $p_1 < 0,001$	2,32±0,13 $p_1 < 0,001$	0,86±0,08 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	0,69±0,09 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	0,55±0,13 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
ХЛ ЛПДНГ, плазма крові, ммоль/л						
0,39±0,01	0,24±0,02 $p_1 < 0,001$	0,26±0,01 $p_1 < 0,001$	0,28±0,01 $p_1 < 0,001$	0,44±0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,43±0,01 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,41±0,01 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$

порівняно з тваринами, яким вводили досліджувані нами токсиканти і не проводили корекції. Дані наведено у таблиці 4.

**ВИСНОВКИ.** Застосування карнітину призводить до часткової нормалізації показників обміну ліпідів і зниження інтенсивності процесів ліпопереокиснення у плазмі крові та печінці тварин, уражених етанолом на тлі 30-

денного введення солей важких металів. Карнітин позитивно впливає на показники обміну ліпідів, порушені гострим алкогольним отруєнням на фоні 30-денної інтоксикації кадмію хлоридом і плюмбуму ацетатом. Це проявляється зниженням вмісту загальних ліпідів, нормалізацією їх співвідношення і відновленням рівноваги процесів атерогенезу.

Таблиця 4 – Динаміка змін коефіцієнта атерогенності у щурів з гострим алкогольним отруєнням на тлі 30-денного введення кадмію хлориду і плюмбуму ацетату та за корекції карнітином ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група тварин						
інтактні	уражені етанолом, кадмію хлоридом та плюмбуму ацетатом (1-ша група)			корекція карнітином (2-га група)		
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
Плазма крові						
0,41±0,01	1,41±0,05 $p_1 < 0,001$	2,02±0,02 $p_1 < 0,001$	2,32±0,07 $p_1 < 0,001$	1,06±0,01 $p_1 < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,87±0,04 $p_1 < 0,05$ $p_1 < 0,001$	0,73±0,03 $p_1 < 0,05$ $p_1 < 0,001$

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович О. О. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки / О. О. Абрагамович, О. І. Грабовська, О. І. Терлецька // Мед. хімія. – 2000. – 2, № 1. – С. 5–8.
2. Авакян А. Х. Новые молекулярные критерии оценки токсического действия производных гидразина. Активные формы кислорода как ключевые агенты в механизме токсичности / А. Х. Авакян // Фармакол. и токсикол. – 1990. – 53, № 1. – С. 70–73.
3. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
4. Гарбарець Б. О. Практикум з біологічної хімії / Б. О. Гарбарець, І. Ю. Висоцький, А. А. Качанова. – Суми, 1997. – С. 28.
5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 607 с.
6. Диагностическое значение определения перекисного окисления липидов и активности мембранных ферментов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Л. А. Ибрагимова, Р. М. Фазлыева, Ф. Х. Калимов, Ш. Н. Галимов // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 9. – С. 48–49.
7. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.
8. Кліщ І. М. Вплив карнітину хлориду на ліпідний статус печінки щурів різного віку за умов токсичних уражень тетрахлоретаном / І. М. Кліщ // Ліки. – 1998. – № 5. – С. 39–43.
9. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – Л. : Медицина, 1976. – С. 211.
10. Никонов Б. И. Об эпидемиологии острых бытовых отравлений населения Свердловской области / Б. И. Никонов, В. Б. Гурвич, А. А. Диконский // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России (10–13 ноября 2003). – М., 2003. – С. 282–283.
11. Martin G. M. Genetic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses / G. M. Martin, S. N. Austad, T. E. Jonson // Nature Genetics. – 1996. – 123. – P. 25–34.

**И. Р. Бекус**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## КАРНИТИН – ЕГО РОЛЬ ПРИ ДЕЙСТВИИ КСЕНОБИОТИКОВ

### Резюме

*Изучено влияние карнитина на показатели обмена липидов при действии ксенобиотиков. Использование карнитина с целью коррекции биохимических нарушений существенно улучшает показатели обмена липидов в пораженных животных. Карнитин проявил определенное положительное влияние на концентрацию холестерина и неэтерифицированных жирных кислот. Полученные результаты являются экспериментальной основой для дальнейшего изучения и возможного применения карнитина в условиях токсического поражения ксенобиотиками.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неэтерифицированные жирные кислоты, холестерол, липопротеины низкой, высокой, очень низкой плотности, коэффициент атерогенности.

**I. R. Bekus**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## CARNITINE – ITS ROLE IN XENOBIOTICS ACTION

### Summary

*The effect of carnitine on parameters of lipid metabolism by the action of xenobiotics was studied. The use of carnitine to correct biochemical disorders significantly improves the lipid metabolism in affected animals. Carnitine showed some positive effect on the concentration of cholesterol and non-etherificated fatty acids. The results are an experimental basis for further study and possible use of carnitine in case of toxic affection by xenobiotics.*

**KEY WORDS:** non-etherificated fatty acids, cholesterol, LDL, HDL, VLDL, coefficient of atherogenicity.

Отримано 21.11.12

Адреса для листування: І. Р. Бекус, вул. Над Ставом, 5, кв. 5, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: bir1977@mail.ru.