

УДК 577.118:[612;591.1]

## ВЛИЯНИЕ СУБСТАНЦИЙ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ФОРМЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ, РЕТЕНЦИЮ И ЭКСКРЕЦИЮ

*Долгая М.Н.<sup>1</sup>, Шаповалов С.О.<sup>1</sup>, Канахович Н.Ф.<sup>2</sup>, Григорьева А.С.<sup>2</sup>,  
Чалая Т.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Институт животноводства НААН Украины, г. Харьков, *dolgaiam@mail.ru*

<sup>2</sup> Институт фармакологии и токсикологии Академии медицинских наук  
Украины, г. Киев

Для удовлетворения потребностей в эссенциальных микроэлементах в питании животных и получения максимальной продуктивности и реализации генетического потенциала, на сегодняшний день разработано достаточное количество технологий их введения, в том числе и в форме так называемых "органических" соединений.

В соответствии с директивой ЕС 1334/2003 от 25 июля 2003 определен максимально допустимый уровень микроэлементов в комбикормах для сельскохозяйственных животных, в том числе и для их форм в виде координационных соединений:  $Me(x)1-3 \cdot nH_2O$  ( $x$  = анион кислоты комплексообразователя, молекулярная масса которого не должна превышать 1500 Da). Целью исследования было изучение влияния композиций хелатных соединений эссенциальных микроэлементов в форме координационных соединений на процессы метаболизма более десяти видов животных в норме и при патологии разного генеза. Представлен новый фрагмент исследований влияния координационных соединений на фоне развития окислительного стресса, вызванного дополнительным введением продуктов окисления жиров, при маргинальной высококалорийной диете. Показано, что общебиологический эффект композиции наблюдается при условии действия концентраций от 3,0 до 20,0 мг/кг живого веса у позвоночных, и 250 мг на 5 г субстрата корма на объем на микроорганизмах и простейших. Установлено влияние на энергетические и пластические процессы в клетке всех исследованных видов животных. Значительное накопление продуктов ПОЛ в гомогенатах кардиомиоцитов отмечено при стимуляции ионами аскорбиновой кислоты. Введение дополнительного количества эссенциальных микроэлементов в виде координационных соединений способствует активизации процессов анаболизма. Результаты полученных исследований на уровне метаболических процессов позволили расширить понимание механизмов реализации адаптивного потенциала, как одного из ключевых факторов существования живой материи.

**Ключевые слова:** *гепатоциты, кардиомиоциты, координационные соединения микроэлементов, экскреция, окислительный стресс, перекисне окисление.*

### Введение

Совокупность процессов абсорбции, распределения, усвоения, ретенции, и экскреция микроэлементов веществ, поступающих из корма или пищи в организм животных или человека составляют минеральный об-

мен [4]. В связи с этим встает крайне важный вопрос регулирования гомеостатических процессов при поступлении различных концентраций микроэлементов, которые поступают в организм животного на протяжении суток. То есть, с одной сторо-

ны, клетки всех тканей обеспечиваются микроколичествами, без которой жизнедеятельность организма невозможна, с другой стороны, существуют механизмы, которые предотвращают их токсические эффекты, а также сигнальные процессы, регулирующие генетическую экспрессию и запуск апоптоза. Адаптация живых организмов к токсическому действию микроэлементов связана с функционированием в качестве специализированных (хелатирование, секвестризация, компартиментация), так и общих механизмов устойчивости (низкомолекулярные органические стресс-протекторные соединения, защитные макромолекулы и антиоксидантные системы) (Hall, 2002; Clemens, 2006). И те, и другие в настоящее время интенсивно изучаются, при этом недостаточно внимания уделяется физиологическим механизмам защиты организма животных от микроэлементов в высоких концентрациях, хотя до полного понимания молекулярных механизмов детоксикации еще далеко. Остается также не выясненным характер распределения этих эссенциальных элементов в организме животных, что имеет принципиальное значение для анализа регуляторных механизмов внутриклеточного гомеостаза. Пусковым механизмом ассимиляции элементов в желудочно-кишечном тракте является снижение их концентрации в тканевых депо или другие регуляторные процессы, вызванные нарушением соотношения между макро- и микроэлементами или биологическими веществами (гормонами, цитокинами, факторами роста, ферментами) [6, 2]. Путь передачи информации от тканей к клеткам кишечника пока до конца не изучен. Предполагается, что этот процесс контролируется геном - регулятором и осуществляется низкомолекулярными белками через клетки нервной, им-

мунной и эндокринной систем [7, 8]. Вывод макро-микроэлементов из организма осуществляется с мочой, желчью, потом, калом, другие - депонируются [4]. Для питания животных на сегодняшний день представлено много форм микроэлементных комплексов, имеющих общее название "органические микроэлементы", где они в основном представлены в виде комплексов или соединений с органическими молекулами. Известная в основном химия комплексов, или хелатов, приводит к некоторой путанице в кормовой индустрии. Такие термины, как: металл-аминокислотные комплексы, металл-аминокислотные хелаты, металл-полисахаридные комплексы и металл-протеинаты есть в огромном количестве. Официальное же определение пока остается неясным. Например, в сельскохозяйственной практике специалистами Американской ассоциации кормового контроля (AAFCO, 2000) использовались различные определения органических микроэлементов: металл-аминокислотные комплексы; металл-аминокислотные хелаты; металл-полисахаридный комплекс; металл-протеинаты.

Приведенные ниже исследования являются элементом исследовательской работы.

#### **Цель исследования**

Усилиями 4-х научных учреждений Украины на протяжении последних 15-ти лет проведен широкомасштабный проект по изучению влияния композиций хелатных соединений эссенциальных микроэлементов на жизнедеятельность более десяти видов животных в норме и при патологии. Оригинальная полимикроэлементная композиция хелатов 3d металлов (Fe, Zn, Mn, Cu, Co, Cr) с N-2,3 - диметилфенилантраниловой (мефенаминовой) кислотой в комплексе с кислородсодержащими солями ультрамикроэлементов V5+,

Mo6+, Se4+ которая служит матрицей для образования оригинального препарата "Эсмин" и препарата для продуктивных животных "Биотам" в условиях *in vivo*, *in vitro*, *in situ* исследовались на живых организмах разных царств, типов, классов, видах, породах: облигатные и факультативные анаэробные микроорганизмы, простейшие инфузории, птицы, грызуны, свиньи, КРС, человек. Для позвоночных испытания проводили на протяжении всех периодов онтогенеза, начиная с эмбриогенеза в норме и в условиях моделирования патологий разного генеза.

### Материалы и методы

Исследования проводились на базе вивария Института животноводства НААН Украины на белых беспородных крысах массой 100 г. Контрольная группа находилась на основ-

ном рационе для лабораторных крыс, опытные группы находились на рационе с маргинальным содержанием прогорклого жира 25 %, степень "прогорклости" соответствовала: кислотность - 8,12° Неймана, кислотное число - 45,7 мг KOH; перекисное число 0,44; ТБК активных продуктов - 0,47 ΔЕ. Первая опытная группа получила физиологический раствор в дозе 0,1 см<sup>3</sup>; вторая получала "Биотам" перорально ежедневно, который скармливали в составе рациона в течение 3-х недель из расчета 20 мг/кг массы тела. Забор крови и органов у крыс для исследований (печень, мозг, почки, сердце и мышцы бедра) проводили согласно Европейской конвенции по правам защиты животных, содержание малонового диальдегида (МДА) в органах крыс проводили по в нашей модификации метода Н. Ohkawa et al.,

Таблица 1

### Уровень МДА в тканях мозга и печени белых крыс ( $M \pm m$ , $n = 12$ )

Гомогенат тканей	Группа	Спонтанное ПОЛ, нМ/г ткани	Аскорбат-стимулированное ПОЛ, нМ/г ткани	Fe <sup>2+</sup> -стимулированное ПОЛ, нМ/г ткани
Нейроганглий	контроль	452,1 ± 93,52*	598,2 ± 13,31*	924,0 ± 18,8*
	1 группа	1234,50 ± 60,00	1136,25 ± 45,50	1281,00 ± 80,50*
	2 группа	716,25 ± 55,35*	840,40 ± 40,50*	1000,20 ± 40,00
Гепатоциты	контроль	162,9 ± 10,84*	228,6 ± 8,03	269,4 ± 6,71
	1 группа	246,50 ± 25,00	265,56 ± 45,25	294,00 ± 24,45
	2 группа	260,25 ± 30,40*	340,25 ± 18,50	440,45 ± 28,60*

Примечание: \* — достоверно при  $p < 0,05$  относительно первой группы.

Таблица 2

### Уровень МДА мышечной ткани белых крыс ( $M \pm m$ , $n = 12$ )

Гомогенат тканей	Группа	Спонтанное ПОЛ, нМ/г ткани	Аскорбат-стимулированное ПОЛ, нМ/г ткани	Fe <sup>2+</sup> -стимулированное ПОЛ, нМ/г ткани
Бедренная мышца	контроль	236,55 ± 13,00	310,25 ± 15,00	405,25 ± 40,25
	1 группа	1019,75 ± 22,55*	1150,25 ± 45,50*	1307,50 ± 45,25*
	2 группа	301,25 ± 14,25	350,00 ± 40,50	670,50 ± 70,50
Кардиомиоциты	контроль	137,1 ± 19,14	286,8 ± 34,73	506,1 ± 45,58
	1 группа	716,00 ± 33,25*	960,00 ± 45,50*	555,50 ± 22,50
	2 группа	300,45 ± 18,20	480,55 ± 5,00	528,45 ± 20,25

Примечание: \* — достоверно при  $p < 0,05$  относительно первой группы.

1973.

### **Результаты и обсуждение**

При изучении содержания продуктов ПОЛ в тканях органов крыс нами были отмечены следующие особенности. Ткань мозга нейроглий характеризуется высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот. Поэтому исследование процессов липопероксидации в этой ткани особенно важно. Скармливание корма с высоким содержанием окисленного жира способствовало повышению накопления конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) именно в этой ткани относительно контроля (табл. 1). Достоверное снижение процессов ПОЛ в тканях мозга произошло в результате ежедневного использования субстанции "Биотам".

В ткани печени выявлены наибольшие процессы ПОЛ. Отмечено повышение накопления МДА в тканях печени в 1,5 раза в первой группе и 1,60 раза у животных второй опытной группы соответственно (табл. 1).

При исследовании содержания МДА в бедренной мышце крыс отмечено, что у животных первой группы содержание МДА было в 4,3 раза выше (спонтанное ПОЛ), чем у животных контрольной группы, такие же изменения отмечены и у животных второй группы - 4,1 раза при спонтанном и 3,9 при аскорбат и Fe-стимулированном ПОЛ. При использовании субстанции "Биотам" было отмечено достоверное снижение содержания продуктов ПОЛ и в этой ткани относительно первой группы (табл. 2).

При исследовании окислительных процессов в сердечной мышце отмечены следующие результаты: повышение содержания МДА у животных первой опытной группы в 5,2 раза, у второй - в 2,2 раза относительно контроля. Причем значитель-

ное накопление МДА в кардиомиоцитах отмечено при стимуляции аскорбиновой кислотой в 3,3 раза относительно контроля.

### **Заключение**

Таким образом, высококалорийная диета (25 % липидов) с маргинальными константами процессов окисления в этом жире вызывают окислительный стресс в организме крыс путем активации процессов липопероксидации в тканях всех органов. Использовании субстанции микроэлементов в виде координационных соединений снижает процессы ПОЛ как при их спонтанном моделировании, так и при индукции более сильными оксидантами.

Также в наших исследованиях показано, что общебиологический эффект композиции наблюдается при условии действия концентраций от 3,0 до 20,0 мг/кг живого веса позвоночных, и 250 мг на 5 г субстрата корма на объем на микроорганизмах и простейших. Установлено влияние на энергетические и пластические процессы в клетке всех исследованных видов животных. Доказано, что введение композиции эссенциальных микроэлементов в раннем постнатальном онтогенезе позитивно влияет на редокс-потенциал и тиолдисульфидный статус организма на уровне тканей, особенно гепатоцитов и эритроцитов. На макроуровнях наблюдали максимальную реализацию генетического потенциала через призму повышения экспрессии генов от матери к потомству, что выражалось в увеличении продуктивности животных. Особенно интересны результаты были получены на куриных эмбрионах, которые являлись уникальной моделью исследования биохимических процессов, так как яйцо является замкнутой системой, и связь организма с окружающей средой происходит только на уровне газо- и водообмена. Резуль-

таты полученных исследований на уровне метаболических процессов позволили расширить понимание механизмов реализации адаптивного потенциала, как одного из ключевых факторов существования живой материи.

### References

1. Zholnin, A.V. Complex compounds [Text] / A.V. Zholnin / Chelyabinsk CHGMA, - 2000. P-28.(in Russian)
2. Avitsyn, A.P. Trace human [Text] / A.P. Avitsyn, A.A. Larks, etc. - M.: Medical, 1991. - 496 p.(in Russian)
3. Aghajanian, N.A. Chemical elements in the environment and environmental portrait of a man [Text] / N.A. Aghajanian, A.V. Skalny. - M.: izdvo KMK 2001. - 83 p.(in Russian)
4. Booth G. Micronutrients and their role in the immune response [Text] / Booth / News of medicine and pharmacy. - 2008. - № 4 (235). - S. 13.(in Russian)
5. Gromov, O.A. Neurochemistry macro- and micronutrients. New approaches to pharmacotherapy [Text] / O.A. Gromov, A.V. Kudrin. - M.: Alev - In., 2001. - 272.(in Russian)
6. Shapovalov S. Theoretical and practical aspects of the role esentsiynyh, nutrients, trace elements biofilnyh in animals / SA Shapovalov / / Biology and valueology. - 2011. - Vol. 13. - S. 12 - 21. (in Ukrainian)
7. Use of iron-containing compounds for animals and birds / [ E.V. Rudenko, Kotsyumbas I., Levitsky T.R., G. Grigoriev, N.F. Kanahovych, Shapovalov, S., and al.] - Kharkiv: Planet -Print - 2009. - 96 p.(in Ukrainian)
8. Kebets, N.M. Mixed- complexes biometals with vitamins and amino acids and their biological properties / N.M. Kebets. // Monograph. - Kostroma, 2005. - 234 p. (in Russian)
9. Esmin impact evaluation on blood-forming system by embikhin application / Ggygoryeva A., Kanakhovich N, Shapovalov S., Dolgaya M. Uzlenkova N. // Conference Secretariat International Conference T&H- 2010 "Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem" P. 93- 94.

### Резюме

ВПЛИВ СУБСТАНЦІЇ ЕСЕНЦІАЛЬНИЙ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ФОРМІ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК НА ФІЗІОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ ОРГАНІЗМУ ТВАРИН, РЕТЕНЦІЕЙ ТА ЕКСКРЕЦІЮ

*Довга М.Н., Шаповалов С.О., Канаховіч Н.Ф., Григор'єва А.С., Чала Т.В.*

Для задоволення потреб у есенціальних мікроелементах у живленні тварин і для отримання максимальної продуктивності та реалізації генетичного потенціалу, розроблена достатня кількість технологій їх введення, у тому числі і у формі так званих "органічних" сполук.

Відповідно до директиви ЄС 1334/2003 від 25 липня 2003 визначено максимально допустимий рівень мікроелементів у комбікормах для сільськогосподарських тварин, у тому числі і для їх форм у вигляді координаційних сполук: Me(x) 1-3 о nH<sub>2</sub>O (x = аніон кислоти комплексоутворювача, молекулярна маса якого не повинна перевищувати 1500 Da). Метою дослідження було вивчення впливу композицій хелатних сполук есенціальних мікроелементів у формі координаційних сполук на процеси метаболізму більше десяти видів тварин у нормі і при патології різного генезу. Представлено новий фрагмент досліджень впливу координаційних сполук на тлі розвитку окисного стресу, викликаного додатковим уведенням продуктів окислення жирів, за маргінально висококалорійної дієти. Показано, що загальнобіологічний ефект композиції спостерігається за умови дії концентрацій від 3,0 до 20,0 мг/кг живої маси у хребетних, і 250 мг на 5 г субстрату корму на об'єм на мікроорганізмах і найпростіших. Встановлено вплив на енергетичні і пластичні процеси у клітині всіх досліджених видів тварин. Значне накопичення продуктів ПОЛ у гомогенатах кардіомі-

оцiтiв вiдзначено при стимуляцiї йонами аскорбiнової кислоти. Введення додаткової кiлькостi есенцiальних мiкроелементiв у виглядi координацiйних сполук сприяє активiзацiї процесiв анаболiзму. Результати отри-маних дослiджень на рiвнi метаболiчних процесiв дозволили розширити розумiння механiзмiв реалiзацiї адаптивного потенцiалу, як одного з ключових чинникiв iснування живої матерiї.

**Ключові слова:** гепатоцити, кардіоміоцити, координаційні сполуки мiкроелементiв, екскреція, окiслювальний стрес, перекисне окислення

### Summary

EFFECTS OF SUBSTANCES  
ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE  
FORM OF COORDINATION  
COMPOUNDS ON THE  
PHYSIOLOGICAL PROCESSES OF THE  
ANIMAL RETENTION AND EXCRETION

*Dovgaya M.N., Shapovalov S.O.  
Kanahovich N.F., Grigorieva A.S.,  
Chalaya T.V.*

To meet the needs of essential trace elements in animal nutrition and maximize productivity and realization of genetic potential, to date, developed sufficient technology for their administration, including in the form of so-called "organic" compounds.

In accordance with EU Directive 1334/2003 of 25 July 2003 to determine the maximum allowable level of trace elements in feeds for farm animals, including for their forms as coordination compounds:  $Me(x) 1-3 o nH_2O$  ( $x$  = anion of an acid complexing

having a molecular weight must not exceed 1500 Da). The aim was to study the influence of the compositions chelates of essential trace elements in the form of coordination compounds on the metabolism of more than ten kinds of animals in health and disease of different genesis. A new piece of research on the impact of coordination compounds against oxidative stress caused by the introduction of additional products of fat oxidation, with marginal high calorie diet. It is shown that the general biological effects of the composition observed at concentrations of action provided by about 3.0 to 20.0 mg kg of body weight in vertebrates and 250 mg per 5 g of feed per volume of substrate for microorganisms and protozoa. The effect on the energy and plastic processes in the cell all the studied species. Significant accumulation of lipid peroxidation products in homogenates kardiomiotsitorv ions observed during stimulation of ascorbic acid. Introduction of an additional amount of essential trace elements in the form of coordination compounds promotes activation of anabolism. Results obtained at the level of studies of metabolic processes have enhanced the understanding of the mechanisms for the implementation of adaptive capacity as one of the key factors for the existence of living matter.

**Keywords:** *hepatocytes, cardiomyocytes, coordination compounds of trace mineral excretion, oxidative stress, lipid peroxidation*

*Впервые поступила в редакцию 19.05.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*