

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования «Витебский государственный
университет имени П.М. Машерова»

О.М. Балаева-Тихомирова

**ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ВЗАИМОСВЯЗИ
ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Монография

*Витебск
ВГУ имени П.М. Машерова
2013*

УДК 591.2:599.323:616.379
ББК 54.151.6+48.724.11
Б20

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 11 от 30.08.2013 г.

Одобрено научно-техническим советом ВГУ имени П.М. Машерова. Протокол № 5 от 30.05.2013 г.

Автор: доцент кафедры химии ВГУ имени П.М. Машерова, кандидат биологических наук **О.М. Балаева-Тихомирова**

Рецензенты:
профессор кафедры химии УО «ВГАВМ», доктор биологических наук *В.М. Холод*; заведующий кафедрой химии ВГУ имени П.М. Машерова, доктор биологических наук, профессор *А.А. Чиркин*

Балаева-Тихомирова, О.М.

Б20 Гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии синдрома инсулинорезистентности : монография / О.М. Балаева-Тихомирова. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. – 177 с.

ISBN 978-985-517-408-1.

В монографии обсуждаются вопросы гормонально-метаболических взаимосвязей при развитии синдрома инсулинорезистентности у лиц, подвергавшихся нервно-психическому напряжению. Предложены и апробированы 9 биохимических коэффициентов при развитии инсулинорезистентности. При моделировании инсулинорезистентности у крыс установлены взаимосвязи изменений гормональных и метаболических показателей сыворотки крови с активностью ферментов обмена углеводов в печени, развитием стеатогепатоза и свободно-радикальным окислением. Биохимически обосновано применение экстракта куколок дубового шелкопряда при развитии инсулинорезистентности, нарушении функции щитовидной железы и гиперхолестеролемии.

УДК 591.2:599.323:616.379
ББК 54.151.6+48.724.11

ISBN 978-985-517-408-1

© Балаева-Тихомирова О.М., 2013
© ВГУ имени П.М. Машерова, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 Особенности гормональных и метаболических изменений при развитии инсулинорезистентности	9
1.1 Общая характеристика инсулинорезистентности	9
1.2 Молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности .	11
1.3 Характеристика изменений метаболизма при развитии инсулинорезистентности	13
1.4 Гормональная регуляция метаболизма при развитии инсулинорезистентности	22
1.5 Методы диагностики инсулинорезистентности	34
1.6 Методы коррекции инсулинорезистентности	37
ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования	44
2.1 Объекты исследования	44
2.2 Подготовка животных, забор и хранение тканей	45
2.3 Характеристика экспериментальных моделей	46
2.4 Методы исследований	50
2.4.1 <i>Определение биохимических и гормональных показателей сыворотки крови</i>	50
2.4.2 <i>Определение содержания холестерина, триацилглицеролов, общих липидов в печени</i>	50
2.4.3 <i>Определение содержания нуклеиновых кислот и белка в печени</i>	51
2.4.4 <i>Определение содержания гликогена в печени</i>	51
2.4.5 <i>Определение активности ферментов углеводного обмена в печени</i>	52
2.4.6 <i>Определение концентрации ТБК-реагирующих субстанций и восстановленного глутатиона в печени</i>	52
2.4.7 <i>Определение содержания кортикостерона в сыворотке крови и надпочечниках</i>	53
2.4.8 <i>Диагностические коэффициенты при оценке инсулинорезистентности</i>	53
2.4.9 <i>Статистическая обработка результатов</i>	54
2.4.10 <i>Характеристика экстракта куколок дубового шелкопряда (Antheraea pernyi G.-M.)</i>	55
ГЛАВА 3 Оценка гормонально-метаболических изменений у воинов-интернационалистов и ликвидаторов аварии на ЧАЭС	60
3.1 Анализ показателей гормонально-метаболических взаимоотношений в сыворотке крови воинов-интернационалистов	61

3.2 Биохимические коэффициенты для характеристики гормонально-метаболических особенностей обмена веществ у воинов-интернационалистов	74
3.3 Особенности регуляции метаболизма у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС	80
3.4 Биохимические коэффициенты для характеристики гормонально-метаболических особенностей обмена веществ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС	93
ГЛАВА 4 Гормонально-метаболические взаимосвязи при воспроизведении и коррекции инсулинорезистентности в эксперименте	100
4.1 Гормонально-метаболические взаимосвязи при воспроизведении и коррекции инсулинорезистентности в эксперименте	101
4.2 Исследование эффектов экстракта куколок дубового шелкопряда при нарушении метаболизма щитовидной железы, индуцированном дефицитом йода у крыс	121
4.3 Оценка влияния однократного введения экстракта куколок дубового шелкопряда на секрецию кортикостерона	123
4.4 Характеристика метаболизма при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и действии экстракта куколок дубового шелкопряда	124
ГЛАВА 5 Анализ и обобщение результатов исследования	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ЛИТЕРАТУРА	152

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей на действие экзогенного или эндогенного инсулина. Инсулинорезистентность лежит в основе развития метаболического синдрома (МС). Количество людей с метаболическим синдромом у взрослого населения составляет 14–35% и увеличивается среди детей и подростков, достоверно чаще встречается у мужчин, чем у женщин [1]. При сочетании сахарного диабета 2 типа с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией частота выявления инсулинорезистентности возрастает до 95%. В то же время инсулинорезистентность может встречаться при физиологических и патологических состояниях, не входящих в понятие «метаболический синдром» (поликистоз яичников, хроническая почечная недостаточность, инфекции, терапия глюкокортикоидами, беременность, старение). McLaughlin T. и соавт. [2] установили, что 78% лиц с признаками МС имеют ИР, но только 48% лиц с ИР обладают признаками МС. ИР встречается: у 10% лиц без метаболических нарушений, у 58% – с артериальной гипертонией, у 63% – с гиперурикемией, у 84% – с гипертриацилглицеролемией, у 88% – с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), у 66% – с нарушенной толерантностью к глюкозе и у 84% лиц, больных сахарным диабетом. ИР имеет место в 100% случаев избыточной массы тела и в 80% – инсулиннезависимого сахарного диабета [3–4]. Развитию ИР и МС способствуют хроническое нервно-психическое и физическое напряжение, действие неблагоприятных экологических, производственных и иных факторов, которые приводят к гормонально-метаболическим изменениям, направленным на повышение энергообразования с целью обеспечения приспособительных процессов [5–8]. В ранее проведенных исследованиях [9] показано, что у лиц, подвергавшихся нервно-психическому напряжению в прошлом (воины-интернационалисты – участники военных действий в Афганистане; ликвидаторы аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), имелись биохимические признаки развития МС (гипергликемия, гипоальфахолестеролемиия, гипертриацилглицеролемиия и др.).

В рамках проблемы регуляции обмена веществ при МС недостаточно решена задача определения гормонально-метаболических взаимосвязей, способов их количественной оценки, например, с помощью специальных биохимических коэффициентов, а также клеточных и тканевых особенностей метаболизма глюкозы и липидов при развитии ИР. Кроме того, целесообразным является дальнейшее развитие технологий коррекции нарушений метаболизма при развитии ИР. Существующие в настоящее время схемы лечения ИР не являются

достаточно успешными и заключаются, в основном, в регуляции массы тела и использовании препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину и влияющих на метаболизм липидов [10–13]. Поскольку МС является биологической проблемой, возникшей в результате жизни человека в индустриальном обществе, целесообразно провести поиск субстанций из природных объектов, отобранных в процессе эволюции с целью долгосрочной адаптации живых организмов к изменяющимся условиям, обладающих антиоксидантным действием, способных предотвращать развитие ИР на уровне мембранной рецепции гормонального сигнала, экспрессии генов и функционирования транскрипционных факторов. Роль такой субстанции могут выполнять компоненты содержимого куколок дубового шелкопряда, в котором обнаружены антиоксидантная, бактериостатическая, цитопротективная и иммуномодулирующая системы, препятствующие повреждению молекул на протяжении 8 месяцев диапаузы [14–15].

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явилось выяснение особенностей гормонально-метаболических взаимосвязей при развитии инсулинорезистентности и гиперхолестеролемии и поиск путей их коррекции.

В ходе исследования были поставлены следующие задачи:

1. Разработать методику количественной оценки типов гормонально-метаболических взаимоотношений у людей при развитии инсулинорезистентности, а также инсулинорезистентности в сочетании с дислипидемией атерогенного характера на основе анализа специальных биохимических коэффициентов.

2. Изучить особенности метаболизма глюкозы в печени, гормонального спектра сыворотки крови и гормонально-метаболических взаимоотношений при моделировании инсулинорезистентности в эксперименте.

3. Обосновать применение водного экстракта куколок дубового шелкопряда для коррекции нарушений гормонально-метаболических взаимосвязей при моделировании инсулинорезистентности и гиперхолестеролемии в эксперименте.

В качестве объектов исследования были выбраны сыворотки крови ликвидаторов аварии на ЧАЭС (177) и воинов-интернационалистов (85), относящихся к практически здоровым лицам и лицам, находящимся в состоянии ремиссии, но ранее подвергавшимся длительному действию факторов, требующих мобилизации и напряжения нейро-эндокринной регуляции обмена веществ. Для моделирования инсулинорезистентности в эксперименте были выбраны крысы-самки (157) линии Вистар (Wistar) массой 180–250 г, у которых исследовались печень и сыворотка крови. Предметом исследования являлись биорегуляторы, связанные с развитием ИР, – инсулин, про-

инсулин, С-пептид, лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), кортизол, кортикостерон, трийодтиронин (T₃); показатели метаболизма сыворотки крови – общий холестерол (ОХС), ХС ЛПВП, триацилглицеролы (ТГ), глюкоза, мочевиная кислота, билирубин; активность ферментов метаболических путей обмена глюкозы в печени; показатели свободно-радикального окисления – ТБК-реагирующие субстанции (ТБКРС), восстановленный глутатион (GSH); содержание липидов в печени – ТГ, холестерол (ХС), общие липиды; биохимические коэффициенты, количественно характеризующие гормонально-метаболические взаимоотношения; корректирующее действие экстракта куколок дубового шелкопряда (ЭКДШ) при развитии ИР.

В результате исследования установлено, что количественный анализ 9 биохимических коэффициентов обеспечивает выявление двух вариантов гормонально-метаболических взаимоотношений по типу инсулинорезистентности в сочетании с гиперлептинемией: первый вариант – инсулинорезистентность без нарушения транспорта липидов в крови (воины-интернационалисты) и второй вариант – инсулинорезистентность с нарушениями транспорта липидов в крови по атерогенному типу (ликвидаторы аварии на ЧАЭС). При моделировании инсулинорезистентности у крыс путем скармливания высокожировой диеты воспроизводятся признаки инсулинорезистентности в сочетании с гиперлипидемией.

Впервые установлены особенности метаболизма глюкозы в печени крыс при моделировании инсулинорезистентности, которыми являются снижение утилизации глюкозы, активация гликогенолиза, глюконеогенеза и реакций неокислительной ветви пентозофосфатного пути в сочетании с ингибированием гликолиза и реакций окислительной ветви пентозофосфатного пути. Нарушения обмена глюкозы в печени сопряжены с изменением спектра биорегуляторов по атерогенному типу (соотношение инсулина, фактора некроза опухоли- α , адипонектина и кортикостерона), усилением гипергликемии и гиперлипидемии, а также с биохимическими проявлениями стеатогепатоза.

В ходе исследования на экспериментальных моделях, воспроизводящих гормонально-метаболические взаимоотношения при инсулинорезистентности, обосновано применение водного экстракта куколок дубового шелкопряда для коррекции инсулин-опосредованных изменений метаболизма, включающих сочетанное снижение концентраций инсулина, глюкозы и кортикостерона, нормализацию нарушений обмена глюкозы в печени и транспорта липидов в крови.

Полученные результаты служат основой для разработки рекомендуемой технологии получения средства, содержащего гидрофильные компоненты куколок дубового шелкопряда, которое предназначено для использования в медицине и ветеринарии с целью профилак-

ки инсулинорезистентности при метаболическом синдроме или инсулиннезависимом сахарном диабете 2 типа.

За помощь и поддержку при выполнении работы автор выражает искреннюю благодарность доктору биологических наук, профессору Чиркину А.А., доктору медицинских наук, профессору Данченко Е.О., доктору биологических наук Надольник Л.И., кандидату биологических наук Наруте Е.Е.

Эксперименты по воспроизведению ИР и низкоодной диеты проводили с участием кандидата биологических наук Наруты Е.Е. и доктора биологических наук Надольник Л.И., что отражено в совместных публикациях. Все исследования изучаемых биохимических показателей печени и сыворотки крови проведены автором монографии самостоятельно.

Ее тема соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь по разделу 4 «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий», подразделу 4.4 «Новые методы диагностики, профилактики и лечения заболеваний человека».

Работа выполнена на базе УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова» в рамках тем «Лептин как новый критерий развития метаболического синдрома X» (№ госрегистрации 20052579, 01.04.2005–31.03.2007 гг.), «Способ коррекции нарушений обмена веществ при моделировании инсулинорезистентности» (№ госрегистрации 20100705, 01.01.2010–31.12.2010 гг.), «Биохимическое обоснование и биотехнология антиоксидантных и бактериостатических препаратов из гемолимфы куколок китайского дубового шелкопряда» (№ госрегистрации 20092185, 15.04.2009–31.03.2011 гг.).

ГЛАВА 1 ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

1.1 Общая характеристика инсулинорезистентности

Впервые феномен инсулинорезистентности был описан в 1936 г. Himsworth [16], который указал, что у больных сахарным диабетом (СД) и избыточной массой тела не слишком выражен гипогликемический эффект инсулина.

В 1998 г. Американская диабетологическая ассоциация опубликовала определение понятия «инсулинорезистентность», которое с тех пор остается общепризнанным. Инсулинорезистентность представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. Биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров, белков) и митогенных процессов (рост, дифференцировка тканей, синтез ДНК, транскрипция генов). Поэтому современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает изменения метаболизма жиров, белков, функций клеток эндотелия, экспрессию генов и др.

ИР является основным критерием развития метаболического синдрома [1], содержащего нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), абдоминальное ожирение (АО), гипоальфахолестеролемию, артериальную гипертензию (АГ), гипертриацилглицеролемию и некоторые другие признаки (гиперурикемию, микроальбуминурию). В последние годы описаны новые признаки МС, к которым относятся: малая масса при рождении [17], центральное ожирение [18], патология тромбоза и фибринолиза, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации [19], репродуктивная дисфункция у женщин [20].

Инсулинорезистентность является связующим компонентом метаболических нарушений при развитии МС [21]. В комплексе с другими метаболическими нарушениями инсулинорезистентность обладает высоким атерогенным потенциалом, а сочетание метаболических факторов взаимно усиливает выраженность каждого компонента МС. По рекомендациям ВОЗ [22], в качестве основного критерия при метаболическом синдроме предложено использовать уровень чувствительности тканей к инсулину менее нижнего квартиля распределения этого показателя в изучаемой популяции по результатам эугликемического клэмп-теста.

В то же время инсулинорезистентность может встречаться при физиологических и патологических состояниях, не входящих в поня-

тие «метаболический синдром» (поликистоз яичников, хроническая почечная недостаточность, инфекции, терапия глюкокортикоидами, беременность, старение).

По мнению ряда исследователей, предрасположенность к инсулинорезистентности – исторически сложившийся механизм адаптации организма человека к изменению внешних условий для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем [23].

Согласно теории «экономичного генотипа», выдвинутой Neel в 1962 году [24], феномен инсулинорезистентности эволюционно закрепился для выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В ходе эволюции как наиболее целесообразные закрепились те гены, которые обеспечивали ИР и накопление энергии. С изменением экономических и социальных условий существования, развитием индустрии питания сохранившиеся до сих пор механизмы инсулинорезистентности, фактически исчерпав свою защитную роль, продолжают обеспечивать накопление запасов жира уже во вред организму человека: развиваются ожирение и связанные с ним метаболические нарушения.

На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, избыточная масса тела, распределение жировой ткани, артериальное давление (АД), дислипидемия, физическое состояние и тренированность организма, курение, ишемическая болезнь сердца и семейный анамнез по диабету. При этом инсулинорезистентность сопровождается рядом патологических состояний, развивающихся на физиологическом (ночной сон, диета, богатая жирами, и др.), метаболическом (СД 2 типа, ожирение, гиперурикемия и др.), эндокринном (тиреотоксикоз, гипотиреоз и др.) и неэндокринном (цирроз печени, сердечная недостаточность, эссенциальная гипертензия и др.) уровнях [25]. Инсулинорезистентность имеет место в 100% случаев избыточной массы тела и в 80% – инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) [5].

Развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома способствуют хроническое психо-эмоциональное, физическое напряжение и действие неблагоприятных экологических факторов, которые приводят к гормонально-метаболическим изменениям, направленным на повышение энергообразования с целью обеспечения адаптивных процессов [7, 11]. Показано развитие ИР у шахтеров [8], летчиков, жителей загрязненных радионуклидами районов [26], участников военных действий и их родственников [9–10].

1.2 Молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности

Биологическое действие инсулина на уровне клетки осуществляется посредством связи со специфическим рецептором, который представляет собой белок, состоящий из 2-х α - и 2-х β -субъединиц. α -Субъединица располагается на наружной поверхности клеточной мембраны и обеспечивает связь с инсулином, а трансмембранно расположенная β -субъединица обладает тирозинкиназной активностью. При связывании инсулина с α -субъединицей рецептора происходит аутофосфорилирование β -субъединицы, изменяется субстратная специфичность фермента и проявляется способность тирозинкиназы фосфорилировать внутриклеточные субстраты рецептора инсулина – IRS-1, IRS-2, Shc, а также некоторые белки семейства STAT (signal transducer and activator of transcription). Фосфорилирование IRS ведет к плейотропной реакции клетки на действие инсулина. При посредничестве IRS-1 инсулин активирует один из ключевых ферментов, участвующих в передаче инсулинового сигнала, – фосфатидилинозитол-3-киназу (PIK), что приводит к усилению транслокации транспортеров глюкозы, в первую очередь GLUT-4, обеспечивающего трансмембранный перенос глюкозы в мышечные и жировые клетки [1]. Выраженность экспрессии GLUT-4 на мембране гладкомышечных клеток определяется содержанием инсулина в крови [27]: в состоянии покоя составляет менее 10%, при действии инсулина в высокой концентрации возрастает в 7–10 раз. Ингибирование PIK подавляет и базальное, и стимулированное инсулином поглощение глюкозы, а следовательно, транслокацию GLUT к мембране [28].

Механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не выяснены. Однако, основываясь на результатах изучения процессов взаимодействия инсулина с клетками-мишенями, выделяют три группы механизмов (рисунок 1.1), отвечающих за развитие инсулинорезистентности: дорецепторные, рецепторные, пострецепторные [29]. Инсулинорезистентность, развивающаяся на дорецепторном уровне, обусловлена мутациями гена, кодирующего инсулин [30], нарушениями превращения проинсулина в инсулин и С-пептид, в результате чего образуются аномальные молекулы инсулина, и ранней фазы секреции инсулина [31].

Инсулинорезистентность на уровне взаимодействия гормона с рецептором является следствием либо уменьшенного числа рецепторов на поверхности клетки, либо сниженного их сродства к инсулину [32], что, в свою очередь, связано с влиянием внешних факторов или генетическими нарушениями [33].

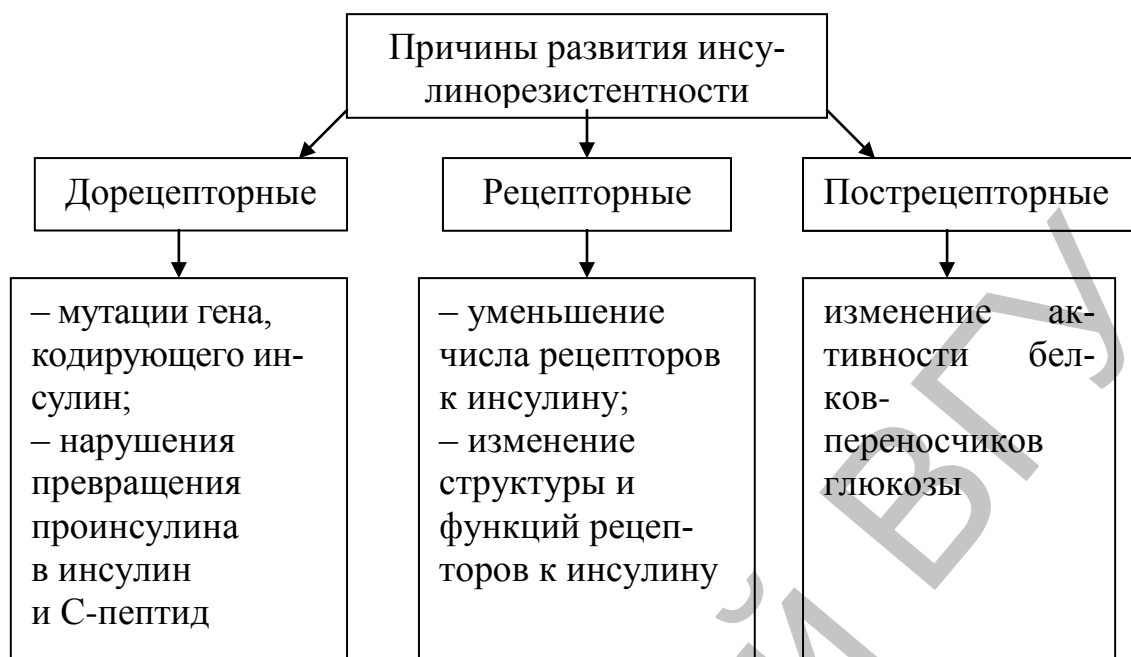


Рисунок 1.1 – Механизмы, отвечающие за развитие инсулинорезистентности.

По мнению Taylor и соавт. [30], мутации инсулинового рецептора следует подразделять на 5 классов: 1) мутации, приводящие к снижению скорости биосинтеза рецептора; 2) мутации, ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; 3) мутации, приводящие к дефектам связывания инсулина; 4) мутации, сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы и 5) мутации, ускоряющие деградацию инсулинового рецептора. Нарушение связывания инсулина с рецептором может быть результатом повышения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} [34], индуцированного активностью Na^+-H^+ -насоса в тканях-мишенях [35], и снижения внутриклеточного содержания магния [36]. Деградация связанного с рецептором гормона и индуцированное инсулином снижение концентрации рецепторов (феномен down regulation) являются взаимосвязанными процессами. Существует состояние динамического равновесия между скоростью внедрения инсулинорецепторных комплексов, их деградацией и повторным включением в структуру мембраны, а также скоростью их синтеза [37]. Концентрация инсулина, необходимая для начала снижения концентрации рецепторов, обратно пропорциональна величине и скорости внедрения гормона в клетку; при уменьшении количества рецепторов повышается скорость их пиноцитоза в клетку [38].

В большинстве случаев инсулинорезистентность связана с нарушениями на пострецепторном уровне, обусловленными структурно-

функциональными нарушениями со стороны белков, вовлеченных в детерминацию сигнальных процессов. К ним относятся: нарушение фосфорилирования β -субъединиц инсулинового рецептора тирозинкиназой [39], увеличение экспрессии ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, генетический полиморфизм трансдукторов, ответственных за передачу инсулинового сигнала внутри клетки, в частности субстратных белков IRS-1 и PIK [40], гликозилирование или уменьшение транслокации GLUT-4 [41], мутации гликогенсинтазы [42], гормончувствительной липазы, β_3 -адренорецепторов, фактора некроза опухоли α (TNF- α), разобщающего протеина (UCP-1), секреция антагонистов инсулина (соматотропного гормона, кортизола, глюкагона, катехоламинов, антител к инсулину, антител к рецепторам инсулина), нарушение обмена глутамин [43].

Развитие ИР может быть связано с нарушением функции β -клеток в результате снижения секреторного ответа или массы β -клеток, количества транспортера глюкозы II типа (GLUT-2), который является единственным переносчиком глюкозы, функционирующим в β -клетках, мутацией гена глюкокиназы, регулирующей метаболизм глюкозы в β -клетках, нарушением активности фосфолипазы C [44].

1.3 Характеристика изменений метаболизма при развитии инсулинорезистентности

Как известно, метаболизм глюкозы и сохранение ее нормальной толерантности поддерживаются двумя системами обратной связи: секрецией инсулина β -клетками, скорость которой зависит от уровня глюкозы в крови, и действием инсулина на периферии [45]. На начальных стадиях развития ИР (рисунок 1.2) секретируется достаточное количество инсулина [46]. Компенсаторное увеличение синтеза инсулина β -клетками поджелудочной железы приводит к формированию хронической гиперинсулинемии.

При истощении β -клеток поджелудочной железы или при генетически детерминированном снижении секреции инсулина нарушается толерантность к углеводной нагрузке, а затем гипергликемия развивается уже в состоянии натощак. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме, а с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений [47]. Замыкает так называемый порочный круг гипергликемия, вызывающая снижение чувствительности β -клеток к действию глюкозы и инсулина, что, в свою очередь, еще больше усиливает выраженность секреторного дефекта β -клеток (феномен «глюкозотоксичности») [48–49].

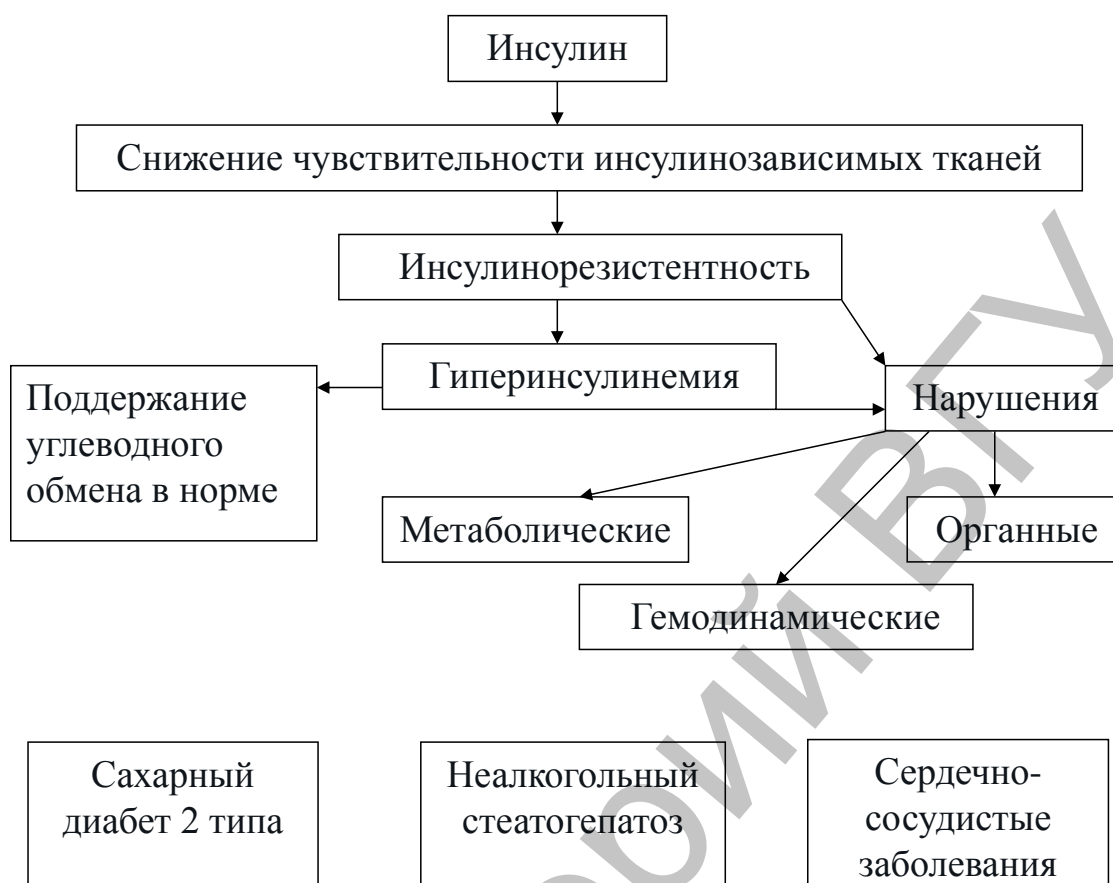


Рисунок 1.2 – Изменение метаболизма при развитии инсулинорезистентности.

Нарушение действия инсулина в тканях-мишенях, основными из которых являются печень, скелетные мышцы и жировая ткань (рисунок 1.3), приводит к ряду патофизиологических изменений, которые зависят от эффекта инсулина на конкретную ткань-мишень [50].

В скелетных мышцах инсулин способствует утилизации глюкозы и активирует синтез гликогена, поэтому при инсулинорезистентности снижается поступление глюкозы в мышечные клетки и гликогеногенез [51]. В печени инсулин стимулирует образование гликогена, тормозит глюконеогенез и гликогенолиз. При инсулинорезистентности замедляются образование и депонирование гликогена, усиливаются синтез глюкозы и ее секреция в кровоток, что приводит к гипергликемии [51].

В жировой ткани действие инсулина, помимо стимуляции утилизации глюкозы, проявляется активацией липогенеза и ингибированием липолиза. ИР жировой ткани характеризуется за счет активации гормон-чувствительной липазы избыточным липолизом, приводящим к образованию и поступлению в кровоток свободных жирных кислот (СЖК) и развитию гиперлипемии [52].

Влияние инсулина	
Норма	Инсулинорезистентность
Печень	
↑ образование гликогена ↓ синтез глюкозы ↓ гликогенолиз	↑ синтез глюкозы ↑ секреция глюкозы в кровоток ↑ гликогенолиз
Скелетные мышцы	
↑ утилизация глюкозы	↑ утилизация глюкозы ↓ поступление глюкозы в мышечные клетки
Жировая ткань	
↑ утилизация глюкозы ↓ липолиз в адипоцитах	↑ липолиз в адипоцитах ↑ выброс в кровоток свободных жирных кислот

Рисунок 1.3 – Действия инсулина в тканях-мишенях в норме и при развитии инсулинорезистентности.

Поддержание адекватного уровня СЖК в крови обеспечивается, прежде всего, нормальной функцией жировой ткани. Она интенсивно захватывает свободные жирные кислоты в условиях постпищевой липемии и высвобождает их натошак, при голодании и стрессе [53]. При развитии ИР наблюдаются нарушение функций ядерных рецепторов PPAR γ (Peroxisome proliferator activated receptor gamma), снижение экспрессии трансмембранного переносчика свободных жирных кислот, что приводит к снижению или неспособности жировой ткани захватывать и накапливать свободные жирные кислоты, уменьшению чувствительности к инсулину, нарушению гомеостаза глюкозы, усилению периферической ИР [54].

Избыточное содержание свободных жирных кислот препятствует связыванию инсулина с гепатоцитами [55], стимулирует глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью [56] и развитию печеночной ИР.

Попадая в системный кровоток, свободные жирные кислоты способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее фосфорилирова-

ния в мышечной ткани через цикл Рэндале [57], развитию гиперинсулинемии [32], усилению периферической ИР. Избыточное содержание свободных жирных кислот в крови служит источником накопления ТГ и продуктов неокислительного метаболизма СЖК в скелетных мышцах, миокарде и, соответственно, нарушения инсулинзависимой утилизации глюкозы в этих тканях [58]. Повышенный уровень свободных жирных кислот способствует увеличению артериального давления, по одним данным, за счет прямого повреждения сосудов или почек [59], по другим – за счет активации симпатико-адреналовой системы [60].

Исулинорезистентность сопровождается развитием «диабетической дислипидемии» [86], что характеризуется возрастанием синтеза холестерина и триацилглицеролов в гепатоцитах, увеличением продукции и высвобождения липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), нарушением гидролиза ТГ в хиломикронах и ЛПОНП за счет угнетения активности липопротеинлипазы и задержкой их в крови [37].

Избыточное образование свободных жирных кислот при ИР приводит к развитию неалкогольного жирового повреждения печени – неалкогольного стеатогепатоза (НАСГ). Неалкогольный стеатогепатоз обнаруживается у 30–90% населения и включает широкий спектр повреждения печени от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита, прогрессирующего фиброза и цирроза [61]. Метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность являются главными факторами риска в патогенезе стеатогепатоза. Инсулинорезистентность является основным признаком стеатогепатоза. Висцеральное ожирение является наиболее важным фактором в развитии печеночного стеатоза. При стеатогепатозе отмечается накопление липидных вакуолей внутри гепатоцитов, экспрессия белков-разобщителей и перилипид-подобных субстратов в бурой жировой ткани (микровезикулярный стеатоз) и белой жировой ткани (макроевезикулярный стеатоз). При развитии стеатогепатоза в печени развивается воспаление, повышается продукция цитокинов, изменяется экспрессия генов аналогично жировой ткани. Патогенез стеатогепатита на молекулярном уровне включает 2 этапа: накопление триацилглицеролов в гепатоцитах, резистентных к инсулину, и усиление окислительного стресса. Стеатоз у больных с неалкогольным поражением печени связан с нарушением баланса между продукцией и экспортом триацилглицеролов из печени. Отмечается изменение метаболизма триацилглицеролов в жировой ткани (увеличение скорости липолиза) и печени (повышенная секреция триацилглицеролов ЛПОНП). Однако увеличение экспорта триацилглицеролов из печени не нормализует их содержания в печени. Накопление жиров в печени наблюдается у крыс с дефицитом карнитина.

При НАСГ только 60% ТГ синтезируются из свободных жирных кислот, образующихся при периферическом липолизе, 25% синтези-

руются *de novo* и 15% поступают с пищей (в норме основным источником ТГ является синтез из свободных жирных кислот, поступающих в печень из жировой ткани в период между приемами пищи) [62]. Samuel и соавт. показали дозозависимые взаимоотношения между накоплением липидов в печени и степенью ИР [63]. Однако парадоксальным является факт, что ключевые ферменты синтеза жирных кислот – ацетил-КоА-карбоксилаза и синтаза жирных кислот – активируются инсулином и при ИР их активность должна увеличиваться [64]. Вероятно, при развитии ИР путь синтеза жирных кислот сохраняет чувствительность к инсулину, что усиливает накопление триацилглицеролов в печени.

Синтез *de novo* жирных кислот в печени независимо регулируется инсулином и глюкозой [65]. Инсулин стимулирует липогенез [66] через мембранные факторы транскрипции [67], к которым относится белок, связывающийся с элементом, регулируемым стеролом (SREBP-1c – Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c). SREBP-1c активирует экспрессию ацетил-КоА-карбоксилазы, синтазы высших жирных кислот и стеароил-КоА десатуразы. Стеатоз развивается при повышении экспрессии SREBP-1c в печени или жировой ткани [68].

Гипергликемия при инсулинорезистентности стимулирует липогенез [69] через вторичный транскрипционный фактор – белок, отвечающий за связывание с глюкозой (ChREBP – Carbohydrate-responsive element-binding protein). Глюкоза активирует ChREBP, регулирует поступление ChREBP из цитоплазмы в ядро, стимулирует связывание ChREBP с промотором пируваткиназы печени [70].

При развитии стеатогепатоза в печени развивается воспаление, повышается продукция цитокинов, изменяется экспрессия генов аналогично жировой ткани [71]. Показано, что в развитии стеатогепатоза играет роль полиморфизм генов, кодирующих микросомальный белок-переносчик ТГ, супероксиддисмутазу 2, эндотоксиновый рецептор CD14, TNF- α , TGF- β , ангиотензиноген [72].

Развитие неалкогольного стеатогепатоза при инсулинорезистентности характеризуется избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК) [73], в результате усиленного окисления жирных кислот в митохондриях [74], повреждением митохондрий [75], вызываемых свободными жирными кислотами, липидной перексидацией и TNF- α [76], разобщением окислительного фосфорилирования [151] за счет повышенной экспрессии и активности UCP-2 под действием PPAR- α [77], и, как следствие, увеличением окислительного стресса [78]. Продукты липидной перексидации изменяют митохондриальную ДНК, реагируют с митохондриальными белками, снижая экспрессию белков дыхательной цепи, ее активность, и увеличивают экспозицию к реактивным молекулам, образуя активные формы кислорода и при-

водя к еще большей пероксидации и повышению продукции TNF- α купферовскими клетками [76]. Образование активных форм кислорода и перекисное окисление липидов могут происходить при микросомальном окислении СЖК с участием цитохрома CYP2E1, экспрессия которого повышается при неалкогольном стеатогепатозе [79]. Пероксидация липидов приводит к образованию альдегидных продуктов, таких, как 4-гидрокси-2-ноненал и малоновый диальдегид, которые усиливают окислительное повреждение и вызывают протеолиз Апо-В, снижая экспорт ТГ через образование ЛПОНП [80].

На ранней стадии НАСГ снижается активность PPAR- α , который участвует в индукции митохондриальных, микросомальных и пероксисомальных ферментов окисления жирных кислот, ферментов глюконеогенеза (фосфоенолпируваткарбоксикиназы), липогенных ферментов (липопротеинлипазы) и синтазы жирных кислот с очень длинной цепью [81]. Эти эффекты повышают способность жирных кислот к окислению, приводя к значительному снижению их содержания в печени [82]. Изучение связи полиморфных маркеров генов PPARA, PPARG2, IRS1 и IRS2 с нарушениями углеводного обмена у больных с АГ и избыточной массой тела показало, что у носителей аллеля Pro гена PPARG2 инсулинорезистентность встречается чаще, чем у пациентов – носителей аллеля Ala.

При неалкогольном стеатогепатозе нарушается метаболизм глутатиона: выявлены отрицательная корреляция между количеством поступающих общих и насыщенных жиров и коэффициентом восстановленный глутатион/окисленный глутатион и положительная корреляция данного коэффициента с количеством поступающих углеводов, пищевых волокон, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, витамина С, фолиевой кислоты и селена. Концентрация в плазме клеточных маркеров окислительного стресса не коррелирует с окислительным повреждением печени [83]. Serin и соавт. показали, что окисление гомоцистеина инициирует перекисное окисление липидов и способствует развитию стеатогепатоза [84].

При неалкогольном стеатогепатозе изменяется соотношение различных классов липидов в печени: увеличивается количество диацилглицеролов, триацилглицеролов, отношение $\omega 3/\omega 6$ жирных кислот, свободный холестерол/фосфолипиды; снижается количество фосфатидилхолина, арахидоновой кислоты в ТГ, эйкозопентоевой и докозагексаноевой кислот [85].

Стеатогепатоз и гиперинсулинемия коррелируют с уровнем сывороточного ферритина [86]. Уменьшение уровня сывороточного железа и ферритина снижает окислительный стресс в печени и проявление ИР [87–88].

Установлена зависимость между секрецией адипоцитокинов и развитием неалкогольного стеатогепатоза. TNF- α является специфическим лабораторным маркером НАСГ [89]. У пациентов с неалкогольным ожирением печени отмечено увеличение уровня сывороточного TNF- α , IL-8, висфатина [90]. Прогрессирование стеатогепатоза может быть обусловлено полиморфизмом генов TNF, что влияет на его продукцию TNF. Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином и при ингибировании его секреции повышается экспрессия воспалительных цитокинов, ухудшающих действие инсулина, активируются глюконеогенез и синтез липидов [91]. При увеличении степени стеатоза увеличивается концентрация резистина, уменьшается уровень адипонектина, не изменяются уровни TNF- α и лептина [92].

Длительное повышение уровня свободных жирных кислот в крови оказывает прямое повреждающее действие на β -клетки поджелудочной железы, снижая их секреторную способность (эффект «липотоксичности») [93]. Токсическое действие свободных жирных кислот и продуктов их метаболизма на клеточные структуры обусловлено нарушением эстерификации избытка содержащихся внутриклеточных свободных жирных кислот [94] и нарушением функции лизосом [95].

Стеатогепатоз и гиперинсулинемия определяют уровень сывороточного ферритина [63]. Снижение калорийности питания, содержания жиров и железа в диете уменьшает проявление стеатогепатоза. Уменьшение уровня сывороточного железа [64] и ферритина снижает окислительный стресс в печени и проявление инсулинорезистентности [65]. Прогрессированию стеатогепатоза способствуют факторы, изменяющие структуру митохондрий. В норме при избыточном поступлении пищи в организм повышается термогенез путем активирования образования энергии в буром жире посредством индукции экспрессии генов, ответственных за синтез так называемых митохондриальных разобщающих протеинов (UCP) 1-го, 2-го и 3-го типов. Предполагаемые функции разобщающих белков связаны с термогенезом в состоянии покоя или адаптивным термогенезом, метаболической адаптацией, распределением энергии и регулированием массы тела. Установлено, что митохондриальный разобщающий протеин 2-го типа у человека и крыс с неалкогольным стеатогепатитом вызывает разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях, снижает редокс-потенциал в дыхательной цепи и защищает против прогрессирования процесса, но усиливает повреждение печени при дополнительных острых энергетических повреждениях, таких, как ишемия-реперфузия [70]. Нарушение функции комплексов I и II дыхательной цепи при развитии неалкогольного стеатогепатита является адаптивным механизмом, наблюдаемым на ранних стадиях неалкогольного стеатогепатита. Стеатоз печени может быть обусловлен изменением

экспрессии в гепатоцитах фосфатазы и гомолога тензина, который функционирует как фосфатаза, является супрессором опухоли и регулирует чувствительность к инсулину периферических тканей. Экспрессия фосфатазы и гомолога тензина регулируется по механизму обратной связи у крыс и человека со стеатогепатозом и высоким уровнем свободных жирных кислот в плазме. Удаление гена фосфатазы и гомолога тензина в печени повышает чувствительность к инсулину, но вызывает стеатоз, стеатогепатит, фиброз и гепатоклеточную карциному [72]. Изменение экспрессии гена этого белка может быть обусловлено высоким уровнем ненасыщенных жирных кислот.

При развитии неалкогольного стеатогепатоза отмечено изменение активности ключевых ферментов пентозофосфатного пути. Определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая интенсивно функционирует в жировой ткани, превращая глюкозо-6-фосфат в 6-фосфоглюконат, в дальнейшем подвергающийся окислению с помощью 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, продемонстрировало его высокую в сравнении с печенью активность. Это свидетельствует о значительной способности жировой ткани генерировать НАДФН₂, необходимый для синтеза жирных кислот. Ранними исследованиями было установлено, что активность фермента повышается при кормлении животных высококалорийной смешанной либо высокоуглеводной диетой. Это объясняется усилением липогенеза из глюкозы в данных опытных условиях. Включение в корм животных больших количеств жиров приводило к снижению активности Г6ФДГ [76–77]. Снижение ферментной активности наблюдали также у больных алиментарным ожирением, независимо от стадии болезни [1]. Установлено, что при поступлении с пищей избыточных количеств жиров в организме животных уменьшается скорость деградации дегидрогеназы [78].

Введение в организм экспериментальных животных избыточных количеств пищевого жира оказывает угнетающее действие и в отношении пируватдегидрогеназы печени – фермента, определяющего интенсивность липогенеза. По некоторым данным [81] в жировой ткани крыс, содержащихся на высокожировом рационе, активность фермента увеличивалась на 30% в первые 6 дней, но через 3 недели возвращалась к норме. В опытах с длительным содержанием крыс на высокожировом рационе изменения пируватдегидрогеназной активности возрастали в первую неделю в 3–4 раза, но через две недели уменьшалась на 60% по сравнению с контрольной группой животных. В печени снижение общей активности пируватдегидрогеназного комплекса составляло 30–40%.

Установлено, что инсулин активирует пируватдегидрогеназу в печени и жировой ткани посредством увеличения соотношения фосфорилированной (неактивной) и дефосфорилированной (активной) форм

фермента через медиатор белковой природы [82], являющийся активатором киназы пируватдегидрогеназы. Инсулин в гепатоцитах крыс инактивирует активатор, а глюкагон активирует его. При этом обнаружена обратная корреляция между активностью фермента и активатора.

На активность различных ферментов при развитии неалкогольного стеатогепатоза оказывает влияние размер адипоцитов, поскольку имеется достаточное число работ, доказывающих непосредственное влияние увеличения числа и размеров жировых клеток на активность некоторых ферментов. Так, показано [83] существование корреляции между начальной скоростью активации пальмитил-КоА-синтетазы и размерами клеток жировой ткани сальника человека. Активность липопротеинлипазы в увеличенных жировых клетках была более высокой по сравнению с жировыми клетками небольших размеров, выделенными из жировой ткани крыс и человека [72]. При этом зависимость между активностью фермента и размерами адипоцитов была примерно одинакова для различных образцов жировой ткани, взятой у сытых или голодавших крыс. С увеличением размеров адипоцитов возрастает доля общей активности липопротеинлипазы ткани, связанная с клетками, и уменьшается внеклеточная активность липопротеинлипазы. Для пируватдегидрогеназы показано существование корреляции между активностью фермента и величиной жировой массы у тучных особей [85].

Установлена зависимость между секрецией адипокинов и развитием неалкогольного стеатогепатоза. TNF- α является специфическим лабораторным маркером неалкогольного стеатогепатоза. У пациентов с неалкогольным ожирением печени отмечено увеличение уровня сывороточного TNF- α , IL-8, висфатина [80]. Прогрессирование стеатогепатоза может быть обусловлено полиморфизмом генов TNF, что влияет на продукцию TNF [86]. Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином, и при ингибировании его секреции повышается экспрессия воспалительных цитокинов, ухудшающих действие инсулина, и активируются глюконеогенез и синтез липидов [73]. При увеличении степени стеатоза увеличивается концентрация резистина, уменьшается уровень адипонектина, не изменяется TNF- α и лептин.

Инсулин обладает сосудистым протективным эффектом, способствует высвобождению оксида азота эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации. При наличии инсулинорезистентности происходит снижение продукции оксида азота, вследствие чего формируется повышенная чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации, свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтетазы. В дальнейшем с увеличением веса и усугублением инсулинорезистентности происходит увеличение выра-

женности гиперинсулинемии и гиперлептинемии, что способствует повышению активности симпатической нервной системы, задержке натрия и воды и как следствие – повышению АД.

Инсулин обладает анти- и проатерогенными эффектами [96], осуществляемыми посредством двух пострецепторных сигнальных путей [97]: 1) PI3-киназного пути, через который реализуется метаболическое (влияние на углеводный и липидный обмен), антимиогенное действие инсулина (влияние на увеличение продукции NO); 2) MAP-киназного пути, обуславливающего митогенное действие инсулина (активация NADPH-оксидазы эндотелиоцитов и воспалительных клеток крови с продукцией супероксидного радикала и развитием оксидантного стресса). Между этими путями существуют реципрокные взаимоотношения, при которых активация PI3-киназного пути сопровождается угнетением MAP-киназного пути [98]. При развитии инсулинорезистентности происходит селективное угнетение PI3-киназного сигнального пути и усиление функционирования MAP-киназного пути [99], что обуславливает проатерогенный эффект инсулина при инсулинорезистентности.

Некоторые аминокислоты, в частности, глютамин, значительно влияют на действие инсулина, модулируя поглощение глюкозы; в этих случаях десенситизация является следствием образования продуктов обмена гексозаминов (гексозаминовый шунт). Глютамин и фруктозо-6-фосфат-аминотрансфераза необходимы для конверсии фруктозо-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат и для нормального функционирования этого шунта. Свободные жирные кислоты оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы (цикл Рэндала) и участвуют в поддержании и усилении инсулинорезистентности.

1.4 Гормональная регуляция метаболизма при развитии инсулинорезистентности

К основным гормонам, регулирующим метаболизм углеводов и липидов, кроме инсулина, относят гормоны, секретируемые жировой тканью, кортикостероиды и гормоны щитовидной железы (рисунок 1.4).

Жировая ткань, кроме способности накапливать энергию в виде триацилглицеролов, выступает как эндокринный орган [25, 100], вырабатывающий регуляторные белки – адипоцитокينات (лептин, адипонектин, резистин, TNF- α , прокоагулянтный агент (IAP), адипофилин, адипсин, агути белок, разобщающие белки и др.), обладающие различными местными, периферическими и центральными эффектами [101]. Цитокины (адипоцитокينات), секретируемые белой жировой тканью, регулируют метаболизм глюкозы и жиров, который, в основном, контролируется инсулином [102]. Воспалительные цитокины

жировой ткани играют важную роль в функционировании жировой ткани в норме, поскольку воспаление участвует в регуляции потребности пищи и поддерживает гомеостаз жировой ткани [103]. Среди адипоцитокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие ИР, наиболее изученными в настоящее время являются лептин, TNF- α и адипонектин.

Лептин – многофункциональный гормон жировой ткани, участвующий в регуляции потребления пищи, траты энергии, ряда нейроэндокринных функций, иммунной системы и обладающий периферическими эффектами [104]. Выявлено, что адипоциты подкожно-жировой клетчатки вырабатывают в 2,5 раза больше лептина, чем висцеральный жир [105]. Лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в мозговой регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения синтеза и высвобождения нейропептида Y (NPY), вызывающего чувство голода [106]. Кроме того, влияние лептина на регуляцию аппетита может быть связано с его прямым воздействием на вкусовые рецепторы [107].

Механизмы действия лептина включают инициацию синтеза и выделения в специфических участках нейропептидных эффекторных молекул: нейропептида Y, меланин-концентрирующего гормона, α -меланоцит-стимулирующего гормона, галанина, глюкагон-зависимого пептида-1 (GLP-1), нейротензина, а также кокаин- и амфетамин-регулирующих транскриптов (CART) мозга [108].

В эксперименте было показано, что эффекты лептина реализуются на уровне центральной нервной системы. Gorgueia и соавт. [109] определили, что введение лептина в дозе 1000 нг/мл в III желудочек мозга приводит к дозозависимому снижению потребления пищи, массы животных и сопровождается повышением АД и частоты сердечных сокращений; более низкие дозы лептина (200 нг/мл) обладают депрессорным эффектом и приводят к снижению АД. Установлено, что лептин повышает активность симпатической нервной системы [110], а глюкокортикоиды тормозят ее активность, модулируя центральные эффекты лептина [111]. Глюкокортикоиды способны оказывать прямое влияние на секрецию лептина при их экзогенном введении в больших дозах [112].

Резистентность к лептину может быть обусловлена нарушениями механизмов транспорта инсулина в цереброспинальной жидкости [111], повреждением сигнального механизма в нейронах, чувствительности клеток [113] и пострецепторных термогенных путей передачи лептинового сигнала [114].

Лептин вызывает резистентность к инсулину через периферические механизмы действия [115]. Существует комплекс взаимодействий между сигнальными путями лептина и инсулина, которые могут

приводить к модификации метаболических эффектов инсулина, осуществляющихся через субстраты инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2) и компоненты сигнального каскада инсулина [116]. Лептин реализует действие непосредственно на уровне чувствительных к инсулину тканей, что влияет на эффекты инсулина [117]. Имеются данные, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина [118]. Но при врожденной лептиновой недостаточности экзогенное введение лептина не устраняет гиперинсулинемию [119].

У лиц с нормогликемией отмечена положительная корреляция между концентрациями лептина и инсулина натощак, независимо от массы тела или типа распределения жировой ткани [120].

Выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью ИР [117]. Высказано предположение [121], что лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к β -клеткам поджелудочной железы и направленного на стимуляцию секреции инсулина [117].

Эффект лептина, регулирующий массу тела, обусловлен не только гипоталамическим (центральным), но и периферическим влиянием через ауто- и паракринные механизмы стимуляции липолиза в белой жировой ткани [122]. Так, введение лептина усиливает липолиз без сопутствующего повышения содержания свободных жирных кислот в плазме крови. Активация UCP-белков способствует повышению проницаемости митохондриальной мембраны адипоцитов и разобщению процесса окислительного фосфорилирования [123].

Лептин включает программу апоптоза адипоцитов [124], что доказывается характерными морфологическими признаками – конденсацией хроматина и изменением объема клетки.

По мнению Unger и Orci, нарушение действия лептина при ожирении может быть ведущим фактором в развитии ИР и нарушении метаболизма жира и глюкозы [125]. Возможно, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии [126].

Было показано, что TNF- α вызывает высвобождение лептина из белой жировой ткани [127]. Инфузия TNF- α сопровождается быстрым повышением сывороточной концентрации лептина [128], в то время как длительное воздействие TNF- α на культуру клеток адипоцитов человека приводит к снижению уровня мРНК лептина [129].

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста, стимулирует ангиогенез [130], пролиферацию клеток гематопоеза и панкреатических β -клеток путем фосфорилирования митогенактивной протеинкиназы, то есть по тому же механизму, что и инсулин [131].

Посредством подавления продукции нейропептида-У в аркуатном ядре гипоталамуса лептин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста гипофиза [132]. Поэтому при развитии ИР и лептинорезистентности наблюдается снижение уровня гормона роста [133]. Хроническое введение экзогенного лептина способствует окислению глюкозы, сохранению запасов гликогена с одновременной стимуляцией окисления жирных кислот и подавлением накопления липидов в жировой ткани [134]. Была отмечена способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ и увеличивать продукцию провоспалительных цитокинов [135].

В головном мозге были обнаружены синапсы нейронов, вырабатывающих нейропептид-У, с нейронами синтезирующими тиреолиберин. Предполагается, что через данный механизм лептин стимулирует высвобождение тиреолиберина и увеличение уровня тиреоидных гормонов в кровяном русле, приводящих к росту энергетических затрат [136]. Прямое влияние тиреоидных гормонов на секрецию лептина не установлено, но низкая концентрация лептина при гипертиреоидных состояниях может быть обусловлена снижением массы тела и опосредована активацией симпатического отдела нервной системы [137].

Продолжаются исследования по изучению клинических аспектов действия лептина. Бритовым и соавт. [138], Yamakado и соавт. [139], Narkiewicz и соавт. [140] было показано, что уровень лептина в сыворотке крови у мужчин с ожирением в 2 раза ниже, чем у женщин. Выявлена положительная корреляция уровня лептина с индексом массы тела, частотой сердечных сокращений, величиной сердечного выброса и общим периферическим сопротивлением сосудов у мужчин, с ИМТ, систолическим и диастолическим АД, индексом массы миокарда левого желудочка и постпрандиальной гликемией – у женщин.

Жировая ткань является источником синтеза еще одного многофункционального цитокина – TNF- α . Полагают, что этот цитокин оказывает ауто- и паракринное действие и имеет наибольшее значение для развития ИР в жировой ткани. Многие исследователи рассматривают TNF- α как медиатор ИР при ожирении [141]. Экспрессия TNF- α наиболее выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани [142]. Механизм воздействия TNF- α на чувствительность к инсулину заключается в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования тирозина, а также в торможении экспрессии GLUT-4 в мышечной и жировой ткани. TNF- α уменьшает дифференцировку адипоцитов. Как показано *in vivo*, TNF- α может действовать синергично с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами – интерлейкинами-1 и -6 [143], а также стимулировать секрецию лептина. TNF- α и интерлейкин-6 изменяют функцию жировой ткани, влияют на адипогенез и участвуют в метаболических измене-

ниях при ожирении [144]. TNF- α может способствовать развитию ИР путем стимуляции липолиза в адипоцитах [145].

Показана положительная корреляция между секрецией TNF- α и ИМТ, общим количеством жира и объемом жировых клеток [146]. Апоптоз преадипоцитов крыс и зрелых адипоцитов, индуцированный цитокином TNF- α *in vitro*, блокируется инсулином [147]. В экспериментах *in vivo* обнаружено снижение экспрессии гена TNF- α в адипоцитах при внутримозговом введении лептина (5 мг/день, 5 дней). TNF- α функционирует как «адипостат» («adipostat»), его продукция коррелирует с массой жировых отложений. Таким образом, лептин-зависимое снижение объема жировой ткани может быть обусловлено снижением экспрессии гена TNF- α [148].

Уровень адипонектина, в отличие от других адипоцитокинов, при ожирении ниже, чем при нормальной массе тела [149]. Снижение экспрессии адипонектина коррелирует с ИР [150]. Умеренное снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации адипонектина в сыворотке крови и повышением чувствительности к инсулину [151]. Снижение уровня адипонектина при ИР может быть опосредовано гиперинсулинемией, поскольку инсулин снижает секрецию адипонектина [152]. Помимо влияния инсулина на уровень адипонектина, в литературе описывается и обратный эффект – снижение уровня инсулина под действием адипонектина. У мышей, которым внутривенно вводили адипонектин, наблюдается снижение уровня инсулина, что объясняется увеличением чувствительности тканей к инсулину [153].

По результатам исследований на трансгенных мышах, адипонектин оказывает антиатерогенное и антидиабетогенное действие [154]. Антидиабетогенный эффект адипонектина связан с увеличением чувствительности тканей к инсулину [154], в то время как антиатерогенный эффект объясняется снижением уровня ТГ, увеличением уровня ХС ЛПВП, улучшением функции эндотелия, торможением трансформации макрофагов и гладких миоцитов сосудистой стенки в пенистые клетки, миграцией и пролиферацией гладких миоцитов, выработкой цитокинов в сосудистой стенке, адгезией моноцитов на эндотелии сосудов [155].

Клинические исследования показали, что низкий уровень адипонектина ассоциируется с атерогенным липидным профилем. Matsubara и соавт. [156] установили, что концентрация адипонектина в плазме крови имеет четкую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, ожирением, показателями ИР (глюкоза, инсулин, индекс НОМА), уровнем ТГ, СЖК [157], мочевой кислоты и аполипопротеидов В и Е, положительную – с ХС ЛПВП и аполипопротеином АІ [158]. Из всех приведенных показателей уровень адипонектина в наибольшей степени связан с уровнем ТГ, что может быть обусловле-

но прямым воздействием адипонектина на образование ТГ в гепатоцитах, вследствие чего снижается продукция ЛПОНП в печени. Установлено, что трансгенотизм лептиндефектных мышей (линия ob/ob) по адипонектину приводит к уменьшению накопления ТГ в гепатоцитах этих животных [154]. Данный эффект реализуется через активацию внутриклеточной мишени адипонектина – АМФ-зависимой протеинкиназы [159], фермента, уменьшающего образование в гепатоцитах внутриклеточных ТГ [160]. Предполагают, что адипонектин уменьшает гипергликемию, ИР и проявление атеросклероза, снижая продукцию TNF- α [161], который ингибирует экспрессию адипонектина [162]. Уровень адипонектина ниже у мужчин, чем у женщин, и повышается с увеличением возраста [163].

Обнаруженная взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, абдоминальным распределением жира, инсулинорезистентностью [164], гипертриацилглицеролемией, гипоальфахолестеринемией [163], АГ [165], активацией свертывающей системы крови [166] и гиперурикемией [167] позволяет рассматривать адипонектин в качестве еще одного маркера метаболического синдрома.

Установлено также, что пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови увеличивается концентрация еще одного цитокина – интерлейкина-6 (ИЛ-6). Интерлейкин-6 обладает ауто- и паракринными эффектами, в частности, снижает экспрессию липопротеинлипазы, оказывая локальное влияние на поглощение СЖК адипоцитами. В печени ИЛ-6 способствует увеличению продукции триацилглицеролов, что может иметь значение для развития гипертриацилглицеролемии при висцеральном ожирении. Этот цитокин оказывает также прямое стимулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [166].

В 2001 г. был выделен полипептид – резистин, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации. Введение рекомбинантного резистина здоровым мышам приводит к развитию ИР [168], а введение антисыворотки к резистину улучшает чувствительность к инсулину у животных с ожирением и ИР [169]. Выявлена положительная взаимосвязь проявлений МС с экспрессией и уровнем резистина в плазме крови [170]. По экспериментальным данным, резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от GLUT-4. Однако роль резистина в механизмах развития ИР до конца не выяснена.

Установлено, что жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, причем его экспрессия более выражена в висцеральных, чем в подкожных адипоцитах. Ферменты,

конвертирующие ангиотензиноген в ангиотензин I и ангиотензин II, также экспрессированы в жировой ткани. Ангиотензин II, продуцируемый жировой тканью, ускоряет дифференцировку преадипоцитов в адипоциты посредством стимуляции продукции простаглицина адипоцитами. Усиленная продукция ангиотензиногена через ангиотензин II влияет на механизмы артериальной гипертензии у пациентов с ожирением.

Грелин – гормон пептидной природы [171], который синтезируется в желудке, двенадцатиперстной кишке, кишечнике [172], гипоталамусе [173] и почках [174]. Рецепторы к грелину расположены как в центральной нервной системе (гипофизе, гипоталамусе), так и в других органах (поджелудочной железе, кишечнике, желудке) [172]. Грелин повышает уровень соматотропного гормона [175]. Эффект грелина осуществляется через рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста, который находится в различных тканях организма человека [176]. Этот пептид играет важную роль в регуляции голода и энергетического метаболизма, стимулируя прием пищи и развитие ожирения. Его уровень увеличивается при голодании, снижении массы тела, калорийности пищи и при гипогликемии [177]. Во время голодания уровень грелина в крови начинает повышаться и падает сразу после приема пищи [178]. Продукция грелина у человека резко возрастает перед приемом пищи, снижается после еды, максимальный пик отмечается в ночное время [179]. Внутриведение грелина экспериментальным животным приводит к усилению аппетита, увеличению продолжительности приема пищи и повышению массы тела [180]. Уровень грелина снижен у лиц с ожирением [181], СД 2-го типа и АГ [182]. У больных нервной анорексией содержание грелина в крови повышено [183]. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем грелина и ИМТ, систолическим АД, диастолическим АД, концентрацией глюкозы, фруктозамина, инсулина, С-пептида, индексом атерогенности [184].

Повышение уровня грелина в плазме крови после снижения массы тела доказывает, что грелин влияет на ее долгосрочную регуляцию [184].

Грелин способен преодолевать гемато-энцефалический барьер, воздействуя на гипоталамус [185]. Повышенный уровень грелина в организме вызывает активацию ферментов, отвечающих за отложение жировых запасов, и уменьшает потребление уже имеющихся жировых отложений, стабилизируя их [186].

Грелин способен влиять на чувство сытости человека, ослабляя анорексию, вызываемую лептином. Реципрокные взаимоотношения лептина и грелина проявляются на уровне нейронов гипоталамуса, имеющих специфические рецепторы к каждому из этих пептидов [187]. Грелин стимулирует активность нейропептид Y-содержащих

нейронов и подавляет проопиомеланокортинсодержащие нейроны, в то время как лептин оказывает противоположный эффект [188].

Дефицит кортизола характеризуется гипотензией, потерей массы тела и гипогликемией; избыток кортизола характеризуется гипертензией, центральным ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. Частично механизм этих эффектов кортизола зависит от инсулина, являющегося его антагонистом, то есть кортизол индуцирует состояние ИР. Колебания уровня кортизола в пределах физиологических значений могут изменять чувствительность к инсулину у людей [189]. Эффект глюкокортикоидов *in vitro* включает нарушенный инсулинзависимый захват глюкозы периферическими тканями и повышение глюконеогенеза в печени [190]. Глюкокортикоиды препятствуют другим эффектам инсулина, включая эффект инсулина на снижение аппетита [191].

Кроме эффектов на чувствительность к инсулину, глюкокортикоиды ингибируют секрецию инсулина в β -клетках [192]. С другой стороны, центральные эффекты глюкокортикоидов могут повышать секрецию инсулина [193]. Баланс этих эффектов определяет наличие компенсаторной гиперинсулинемии или гипергликемии при ИР [194].

Установлено, что глюкокортикоиды могут снижать сродство рецепторов к инсулину без изменения числа рецепторов [195], уменьшать количество рецепторов и их сродство [196], не изменять количество рецепторов и их сродство [197] или повышать число рецепторов без изменения сродства [198]. Однако результаты исследований *in vivo* и *in vitro* не всегда совпадают [199]. Незначительные изменения числа инсулиновых рецепторов или их сродства не объясняют степень ИР. Более того, расхождение в результатах, полученных *in vivo* и *in vitro*, показывает трудности в контроле непрямых, возможно, компенсаторных, эффектов глюкокортикоидов. В большом количестве экспериментов исследовалась гиперинсулинемия, вызванная глюкокортикоидами. Если компенсаторная гиперинсулинемия у крыс предотвращалась стрептозотоцином, исчезали вызванные глюкокортикоидами изменения числа рецепторов инсулина, IRS-1 и фосфорилирование [200].

Активация инсулиновых рецепторов приводит к изменению активности переносчиков глюкозы в периферических тканях, например, в жировой ткани и скелетных мышцах, ферментов обмена гликогена, гликолиза и глюконеогенеза в печени.

Глюкокортикоиды повышают экспрессию GLUT-4 в скелетных мышцах и жировой ткани. Однако транслокация GLUT-4 на клеточную поверхность под действием инсулина или других факторов (например, гипоксии) ингибируется в присутствии глюкокортикоидов [201].

Повышенный липолиз является важным фактором развития ИР, вызванной глюкокортикоидами, и предотвращается при ингибировании липолиза [202] и окислении липидов [203]. Тем не менее, данный

факт трудно объяснить, поскольку свободные жирные кислоты влияют на связывание с глюкокортикоидными рецепторами [204]. Повышенный липолиз, вызванный глюкокортикоидами, может быть опосредован косвенно путем регуляции активности фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы [205], который превращает норадреналин в адреналин и экспрессируется в скелетных мышцах. Ингибирование данного фермента уменьшает глюкокортикоидиндуцированную ИР [205]. Глюкокортикоиды могут повышать концентрацию циркулирующих свободных жирных кислот путем ингибирования липопротеинлипазы [206]. Глюкокортикоиды нарушают эндотелийзависимую вазодилатацию у людей [207].

Действие инсулина и глюкокортикоидов на печень изучено на моделях животных [208]. Ферментом, на который действуют инсулин и глюкокортикоиды, является фосфоенолпируваткарбоксикиназа [209], катализирующая ключевую, лимитирующую стадию глюконеогенеза. В некоторых исследованиях отмечено увеличение активности фермента под действием гормона [210], в других показано отсутствие такого влияния [211].



Рисунок 1.4 – Гормональные изменения в сыворотке крови при развитии инсулинорезистентности.

Чувствительность глюкокортикоидных рецепторов может быть повышена при МС в периферических тканях у людей и животных, но не в тканях, ответственных за механизм обратной связи. У крыс, рож-

денных с малой массой тела, развитие ИР и гипертензии [212] сопровождалось повышением экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и активности фосфоенолпируваткарбоксихиназы в печени при введении дексаметазона [213]. Однако экспрессия рецепторов глюкокортикоидов в центральных эндокринных железах снижалась, что объясняло относительное снижение уровня кортикостерона в крови этих животных [214].

У лиц с ИР изменен метаболизм кортизола ферментом 11β -гидроксистероид дегидрогеназой (11β -HSD), хотя характер этих изменений менее изучен по сравнению с изменением глюкокортикоидных рецепторов. 11β -HSD1 обнаружен в печени, жировой ткани и скелетных мышцах. Возможно, что его функция в печени состоит в активации глюкокортикоидных рецепторов, имеющих низкое сродство к гормону, путем реактивации кортизона в кортизол. В первичной культуре гепатоцитов инсулин ингибирует экспрессию 11β -HSD1 [215], что увеличивает чувствительность печени и жировой ткани к инсулину. Из вышесказанного ясно, что повышенная активность глюкокортикоидов, связанная с увеличением концентрации, повышением чувствительности рецепторов или изменением метаболизма кортизола, способствует развитию ИР и объясняет связь ИР с гипертензией, центральным ожирением, дислипидемией и эндотелиальной дисфункцией.

Тиреоидные гормоны играют важную роль в регуляции энергетического баланса (рисунок 1.4), метаболизма глюкозы и липидов. Тиреотропин индуцирует адипогенез и продукцию адипоцитокинов и косвенно влияет на энергетический баланс [216]. Гипотиреоз связан с ожирением, дислипидемией и повышает риск развития атеросклеротических заболеваний сосудов [217].

Многие пациенты с МС имеют эутиреоидное состояние, и данные относительно взаимосвязи между МС, ИР и функцией щитовидной железы редки и противоречивы [218]. Pergola и соавт. установили, что свободный трийодтиронин (T_3) коррелирует с объемом талии, гиперинсулинемией и другими компонентами МС [219].

Гипофункция щитовидной железы приводит к ИР. Величина индекса НОМА значительно выше у лиц с выраженным снижением функции щитовидной железы по сравнению с лицами, имеющими субклиническую форму патологии. У женщин с выраженной и субклинической формой гипофункции щитовидной железы обнаружена положительная корреляция между уровнем тиреотропного гормона и инсулина, тиреотропного гормона и индекса НОМА [220]. Снижение функции щитовидной железы приводит к повышению уровня липидов, эндотелиальной дисфункции и патологии коронарных артерий [221]. При гипофункции щитовидной железы снижается захват глюко-

зы, регулируемый инсулином, мышечной и жировой тканями, что приводит к повышению его концентрации в крови [222].

Bakker и соавт. [223] показали выраженную связь между ИР и функцией щитовидной железы у эутиреоидных взрослых людей без диабета. Demidova and Galieva обнаружили, что у женщин с гипотиреозом и ожирением высокий уровень тиреотропина коррелирует с дислипидемией, наблюдаемой при МС [224].

Kumar и соавт. выявили корреляционную связь сильной степени между концентрациями T_3 , тиреотропного гормона и основными параметрами МС и ИР по сравнению со свободными T_3 и T_4 [225]. Исследования выявили, что уровень термогенного гормона T_3 значительно повышен у лиц с МС и коррелирует с числом компонентов МС, что может являться компенсаторным механизмом при повышенном накоплении жиров [219].

Уровень тиреотропина положительно коррелирует с ИМТ [225]. Reinehr и Aandler показали повышенный уровень тиреотропина у женщин с ожирением, который нормализовался при уменьшении массы тела [226]. Отмечена строгая корреляция между ожирением и степенью ИР у женщин с поликистозом яичников, где ожирение само по себе – фактор риска развития ИР [227]. Однако Mueller и соавт. выявили, что у женщин с поликистозом яичников корреляция между уровнем тиреотропина и степенью ИР не зависит от возраста и ИМТ [228]. Ожирение вызывает повышение концентрации тиреоидных гормонов, обусловленное увеличением уровня тиреотропина по центральным и периферическим механизмам. Лица с ожирением имеют повышенный уровень лептина и проопиомеланокортина, которые стимулируют секрецию тиреолиберина в паравентрикулярных ядрах, что приводит к повышению секреции тиреотропина [229].

Kumar и соавт. показали положительную корреляцию уровня T_3 с концентрацией ОХС, ХС ЛПНП и ТГ; тиреотропина – с концентрацией ХС ЛПНП и отрицательную корреляцию – с ХС ЛПВП [225]. Tagliaferri и соавт. обнаружили, что снижение концентрации T_3 приводит к повышению концентрации ТГ и ХС ЛПНП и снижению ХС ЛПВП [230]. Singh и соавт. установили, что уровень тиреотропина, инсулина и индекс НОМА положительно коррелируют с ОХС и ТГ у лиц с выраженным снижением функции щитовидной железы [231], и пациенты с высоким уровнем тиреотропина и ИР имеют высокий риск развития дислипидемии [232]. T_3 гены отвечают за синтез дисрегуляторных транскриптов в печени лиц с ожирением и ИР [233]. Тиреоидные гормоны способствуют липогенезу, регулируя экспрессию гена малик-фермента в печени [234].

Roos and Bakker [235] установили связь между свободным T_4 , содержанием липидов и МС. Однако в других исследованиях [236]

аналогичных результатов не обнаружено, что может быть обусловлено различиями в экспрессии изоформ тиреоидных гормонов и йодтирониндейодиназ [237].

Свободный тироксин, по данным одних исследований, связан с МС, и концентрация свободного тироксина является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у эутиреоидных пациентов [238]. По данным других исследований, уровень тироксина не связан с компонентами МС [239], что может быть обусловлено тем, что T_3 является биологически более активным гормоном, чем T_4 [225].

При эутиреоидном состоянии низкий уровень свободного T_4 связан с ИР и коррелирует с 4-мя из 5-ти признаков МС [235].

У лиц с резистентностью к тиреоидным гормонам, связанной с мутацией рецептора, увеличиваются индекс НОМА, концентрация СЖК в миоцитах, ТГ и снижается уровень ХС ЛПВП в сыворотке [240].

ИР может способствовать нарушению функции щитовидной железы, что приводит к увеличению уровня тиреотропина через влияние на секрецию лептина [241]. Экспериментальные исследования показали, что в норме тиреоидные гормоны влияют на экспрессию или активацию UCP, β -адренорецепторов и PPAR- γ , которые участвуют в регуляции чувствительности к инсулину [242]. В экспериментах на кроликах с диабетом и ожирением показано, что введение тиреоидных гормонов повышает чувствительность к инсулину и снижает гипергликемию и гиперинсулинемию [243]. Тиреоидные гормоны вместе с катехоламинами повышают липолиз и уменьшают количество висцерального жира, что приводит к снижению ИР [244]. ИР вызывает дефицит или мутации дейодиназы, которая регулирует метаболизм тиреоидных гормонов [245].

Одним из механизмов развития ИР при нарушении функции щитовидной железы является изменение количества резистина, который стимулирует липогенез в жировой ткани. Показано повышение количества мРНК резистина при снижении функции щитовидной железы, который практически не определяется при ее гиперфункции [246].

Определение уровня сывороточного проинсулина используется для оценки β -функции поджелудочной железы, поскольку повышение его концентрации в крови свидетельствует о нарушении панкреатической активности [247]. Отношение проинсулин/инсулин используется как маркер повреждения β -клеток поджелудочной железы [248]. Высокий уровень проинсулина может способствовать дисфункции или повреждению β -клеток [249].

Уровень сывороточного инсулина и проинсулина повышает риск развития сахарного диабета [250], коррелирует с маркерами ИР у больных с сахарным диабетом 2 типа [251] и у лиц с ИР без диабета [246]. Соотношение проинсулин/инсулин повышается у лиц с диабетом 2 типа, что может быть результатом повышенной секреции инсу-

лина [252]. У детей уровень проинсулина в большей степени коррелирует с липидным профилем, чем уровень инсулина [253].

Корреляция между проинсулином и ИМТ выражена в большей степени, чем между инсулином и ИМТ, и опосредуется, возможно, через ингибитор-1 активатора плазминогена (РАI-1) [254], который способствует фиброзу и тромбозу [255]. В исследованиях *in vivo* [256] и *in vitro* [257] показано повышение активности РАI-1 при действии инсулина и проинсулина.

Проинсулин, как предшественник инсулина, – лучший маркер ишемической болезни сердца, чем инсулин [258]. Проинсулин является более атерогенной молекулой [259] и способствует тромбогенным процессам [260]. Отношение проинсулин/С-пептид выше у лиц с диабетом 2 типа [261].

1.5 Методы диагностики инсулинорезистентности

Диагностика снижения тканевой чувствительности к инсулину представляет собой определение действия инсулина на метаболизм глюкозы. В настоящее время существуют шесть методов определения ИР, которые условно можно разделить на две категории: прямые (экзогенные), при которых проводится внутривенная инфузия инсулина и оценивается влияние на метаболизм глюкозы, и непрямые методы (эндогенные), основанные на оценке эффектов эндогенного инсулина [262].

К непрямым методам (рисунок 1.5) относят пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ), постоянную инфузию глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО). При проведении прямых методов осуществляют инфузию инсулина и оценивают его эффекты на метаболизм глюкозы (рисунок 1.5). Среди них – инсулиновый тест толерантности (ИТТ), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ), эугликемический гиперинсулинемический клэмп (ЭГК). Смешанным считается метод обменного баланса на уровне предплечья (ОБП).

Эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, разработанный DeFronzo и соавт. [263], является «золотым стандартом» оценки ИР. Согласно методике, пациенту одновременно проводят инфузию инсулина для поддержания определенной степени гиперинсулинемии (выше базальной) и инфузию глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии. При снижении гликемии ниже базального уровня скорость инфузии глюкозы повышают, и наоборот, при повышении уровня гликемии скорость инфузии глюкозы снижают. Общее количество глюкозы, введенное за определенное время, является показателем воздействия инсулина на метаболизм глюкозы и рассчитывается в мл/мин/кг на 1 мкМЕ инсулина. Чем больше глюкозы необходимо ввести за единицу времени для поддержания стабильного

уровня гликемии, тем больше чувствительность к инсулину. Метод достаточно трудоемкий и дорогостоящий, что не позволяет его широко использовать в клинике и научных исследованиях.

Упрощенная минимальная модель клэмп-теста основана на многократном определении гликемии и инсулина крови в ходе проведения внутривенного теста толерантности к глюкозе. По окончании теста вычисляется индекс чувствительности к инсулину [264].

Одним из наиболее простых способов оценки ИР, удобных для использования в клинике, считается измерение концентрации инсулина в плазме крови натощак. Гиперинсулинемия при нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии ИР и является предвестником развития СД 2-го типа. Этот метод предлагается использовать в популяционных исследованиях, особенно у лиц с НТГ [265]. Недостатком метода является высокая вариабельность его значений. Пороговые уровни инсулина крови, по данным разных авторов, находятся в пределах 11,0–20,0 мМЕ/л, чаще всего используют 11,0–15,3 мМЕ/л [266].

Наиболее широко используется пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) [267]. Методика проведения теста: при ПГТТ проводят измерение глюкозы и инсулина крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема per os 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Расчет интегральных показателей производят по «площади под кривой» методом суммы трапеций [268].



Рисунок 1.5 – Методы диагностики инсулинорезистентности.

При ИР отмечается значительное возрастание концентрации инсулина [269], поэтому в клинических условиях применяется также оценка уровня инсулина в плазме крови натощак, значение больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия [270]. Оптимальным является одновременное определение уровня С-пептида в крови, поскольку время его полужизни в 8 раз больше, чем инсулина [271].

Эти методы считаются менее точными, но имеют четкую корреляцию с эугликемическим клэмп-методом, поэтому широко используются при проведении клинических исследований.

Для оценки ИР предложены разные индексы (рисунок 1.5), основанные на соотношении концентраций инсулина и глюкозы в плазме крови натощак и после нагрузки глюкозой.

Индекс Саго [272] представляет собой отношение глюкозы (в мг/дл) к инсулину (в мкМЕ/мл) в плазме крови натощак или через 2 ч после проведения ПГТТ. Критерием наличия ИР считается значение индекса меньше 6,0 (при измерении концентрации глюкозы в ммоль/л количественным критерием является значение 0,33) [273].

Модель оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА) представляет собой простой метод оценки инсулиночувствительности, функции β -клеток поджелудочной железы и секреции инсулина [274]. В основе ее лежит предположение, что практически здоровый человек с нормальной массой тела в возрасте до 35 лет имеет значение инсулинорезистентности, равное 1,0, а функция β -клеток составляет 100%. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше инсулинорезистентность. НОМА-S позволяет вычислить показатель, характеризующий функцию β -клеток по значениям концентраций базального инсулина (в мкМЕ/мл) или С-пептида и глюкозы (в ммоль/л). Отношение между уровнем глюкозы и инсулина отражает в обычном состоянии баланс между захватом глюкозы печенью и секрецией инсулина, который поддерживается механизмом обратной связи между печенью и β -клетками [275]. Использование индекса НОМА для оценки чувствительности к инсулину и функции β -клеток позволяет сравнить функцию β -клеток и чувствительность к инсулину у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Khan и соавт. обнаружили корреляцию между уровнем ТГ и ХС ЛПВП и величиной индекса НОМА у лиц с ИР [276].

Индекс QUICKI (Quantitative Insulin sensitivity ChecK Index) как несложный метод оценки индивидуальной чувствительности к инсулину предложил использовать Katz [277].

Индексы инсулиночувствительности ISI (Insulin Sensitivity Index) и индекс Bennett [278] представляют собой обратное отношение произведения концентрации глюкозы на инсулин.

Наибольшую диагностическую ценность представляют индексы QUICKI, НОМА.

1.6 Методы коррекции инсулинорезистентности

В настоящее время существуют нефармакологические и фармакологические методы коррекции ИР и МС. Поскольку одним из факторов, способствующих развитию ИР, является ожирение, уменьшение массы тела способствует повышению чувствительности к инсулину [279]. Снижение калорийности питания, низкоуглеводная и низкожировая диета, включение в диету моно- и полиненасыщенных жирных кислот уменьшают ИР [13].

При МС диетические мероприятия состоят из совокупности трех направлений: гиполипидемического, гипотензивного, гипогликемического [25]. Особенности гиполипидемической диеты являются снижение употребления продуктов, содержащих ХС, насыщенные жиры, включение в рацион клетчатки и антиоксидантов. При гипотензивной диете рекомендуется снижение употребления пищевой соли, продуктов, содержащих ионы калия и магния. Гипогликемическая диета подразумевает ограничение в рационе доли легкоусвояемых углеводов (сахар-рафинад, бисквиты, шоколадные конфеты и сладкие напитки) и увеличение сложных углеводов (овощи и фрукты).

Исследования показали, что систематическое соблюдение диеты и выполнение физических тренировок у больных с МС приводили к достоверному снижению массы тела на 11%, окружности талии на 9%, уровня ХС ЛПНП на 13%, ТГ на 24%, что сочеталось со снижением ИР на 15% [12].

Физическая нагрузка значительно повышает чувствительность тканей к инсулину, модифицирует содержание жиров в печени [15] и улучшает биохимические показатели крови у лиц с НАСГ [280]. Регулярные физические тренировки приводят к снижению массы тела, усиливают инсулинопосредованную утилизацию глюкозы скелетными мышцами, уменьшают ИР [34].

Исходя из патогенеза ИР, препараты, используемые для фармакологической коррекции, можно подразделить на следующие основные группы: 1) повышающие чувствительность тканей к инсулину; 2) оказывающие гиполипидемическое действие; 3) гепатопротекторы; 4) препараты, снижающие массу тела.

К препаратам, повышающим чувствительность к инсулину, относятся бигуаниды, метформин, тиазолидины (троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон). Однако препараты из группы тиазолидинов проявляют гепатотоксичность [281]. Установлено, что снижение ИР приводит к уменьшению клинических проявлений МС и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [31].

К препаратам, оказывающим гиполипидемическое действие, относятся: 1) адсорбенты желчных кислот (связывают желчные кислоты в просвете кишечника, усиливают их синтез в печени, снижают уровень

ХС, повышают концентрацию ТГ в крови) [282]; 2) никотиновая кислота и ее производные (уменьшают количество СЖК, концентрацию ХС и ТГ и увеличивают содержание ХС ЛПВП) [283]; 3) фибраты (оказывают поливалентное метаболическое действие: снижают концентрацию мочевой кислоты, фибриногена и увеличивают инсулиночувствительность) [284]; 4) статины (снижают уровень ХС ЛПНП, ТГ, повышают уровень ХС ЛПВП, нормализуют уровень липидов за счет конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы) [285]; 5) ингибиторы TNF- α (пентоксифилин) [286]. При апробации отдельных классов гипотензивных и гиполипидемических препаратов было установлено, что эти препараты, наряду со своим основным действием, оказывают слабopоложительное или нейтральное влияние на другие компоненты МС [287]. Таким образом, многокомпонентность МС требует сочетания лекарственных препаратов с разными механизмами действия [288].

Для коррекции липидного обмена применяются препараты растительной природы – биологически активные добавки, содержащие растворимые пищевые волокна (пектин) [289]. Добавление в суточный рацион питания пектина сопровождается достоверным снижением содержания общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП [289]. Установлено, что растворимые пищевые волокна дают умеренный гиполипидемический эффект [290], который связан со стимуляцией в печени синтеза желчных кислот.

Рыбий жир и его компоненты (ПНЖК) оказывают нормализующее действие на липидный обмен [291], активируют рецепторы и увеличивают связывание ЛПНП в печени, уменьшают секрецию ТГ, образование ЛПНП и синтез ХС [292], способствуют увеличению концентрации в плазме крови антиоксидантных факторов [293] (церулоплазмина, трансферина, стероидных гормонов), естественных коронародилататоров (аденозина, простагландинов группы Е и простаглицлина), стабилизирующих мембраны [294]. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства эйкозопентановых кислот обеспечивают положительный эффект у больных с неалкогольным стеатогепатитом [295].

Вещества с гепатозащитным действием подразделяются по механизму действия на следующие группы: 1) антиоксиданты; 2) средства, осуществляющие репарацию мембран гепатоцитов; 3) стимуляторы регенерации паренхимы печени [296].

В качестве антиоксидантных лекарственных средств применяют препараты, входящие в состав антиоксидантной системы организма (токоферолы, аскорбиновую кислоту, полифенолы, β -каротин и др.) и оказывающие непрямоe антиоксидантноe действие (препараты эссенциальных фосфолипидов, предшественники пиридиннуклеотидов и глутатиона, препараты, индуцирующие ферментативные антиоксидантные компоненты клеток, и др.) [297]. Регуляция процесса перикисного окисления липидов возможна при индукции микросомальных ферментов (фенобарбитал, зиксорин), которая сопряжена с реакциями

ферментативной пероксидации. По мнению Логинова А.С., «многие гепатотропные препараты, независимо от механизма действия, способны уменьшать выраженность процессов свободно-радикального окисления у больных с хроническими заболеваниями печени» [298]. К антиоксидантам относятся витамины: токоферол (оказывает стабилизирующий эффект на цитоплазматические и субклеточные мембраны, препятствует регрессии ферментов гидроксигирующей системы, улучшает окисление эндогенных субстратов), аскорбиновая кислота (восстанавливает окисленный глутатион, токоферол, SH-группы ферментов, повышает активность сукцинатдегидрогеназы, восстанавливая процессы тканевого дыхания), ретиноиды (подавляют ПОЛ в микросомах и других органеллах гепатоцитов, уменьшают синтез компонентов матрикса на уровне транскрипции и выраженность биохимических симптомов поражения гепатоцитов при D-галактозаминовом гепатите) [299].

К мембраностабилизирующим препаратам относятся соединения, вызывающие репарацию фосфолипидов и белковых компонентов мембран (эссенциале, трофопар, липостабил) [298].

Применение силибина с витамином E и антиоксидантами снижает признаки фиброза, индекс массы тела, инсулинемию, уровень TGF- β , TNF- α , степень стеатоза, активность γ -глутамилтранспептидазы [297].

Егоров В.А. и соавт. все гепатопротекторные средства делят на 3 группы: 1) гепатопротекторы растительного происхождения (холагол, лив-52, карсил, легалон, гепатофальк планта и др.); 2) гомеопатические гепатопротекторные препараты растительного происхождения (галстен, хепель, гепар композитум); 3) гепатопротекторные препараты синтетического происхождения (фосфолип, одестон, эссенциале, гептрал) [300]. Наиболее распространенной группой являются гепатопротекторы растительного происхождения [301].

Экстракт зеленого чая защищает от стеатогепатоза при неалкогольных заболеваниях печени, ингибируя всасывание липидов в кишечнике и их накопление в печени, но не влияет на антиоксидантный статус и метаболизм липидов, регулируемый адипонектином [302].

Препараты для коррекции ожирения включают: 1) анорексик центрального действия (силбутрамин) влияют преимущественно на адрен- и серотонинергическую системы, приводят к снижению массы тела, количества абдоминального жира, улучшают липидный и углеводный обмены [136–138]; 2) локальные средства желудочно-кишечного воздействия – орлистат ингибирует желудочную и панкреатическую липазы, уменьшая всасывание ТГ, создает дефицит потребленных калорий, снижает и поддерживает массу тела на одном уровне, положительно влияет на липиды крови, АД, уровень глюкозы и инсулинорезистентности [220–222].

Обобщенные данные по препаратам, используемым для коррекции нарушений обмена веществ при развитии метаболического синдрома, представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Классификация препаратов, используемых для коррекции и лечения инсулинорезистентности и метаболического синдрома

Группа	Препарат	Метаболическое действие	Литература
Антигипергликемические	Бигуаниды, метформин	Уменьшают тканевую ИР, усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами	[490–492]
	Сульфонилмочевина и ее производные	Уменьшают концентрацию глюкозы в крови за счет стимуляции эндогенного инсулина	
	Тиазолидины (троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон)	Улучшают инсулиночувствительность, снижают уровень ТГ, мочевой кислоты и СЖК	[493–495]
Гипотензивные	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и селективные α_1 -блокаторы (трандолаприл, эналаприл, спираприл, моэксиприл)	Изменяют активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем, что приводит к системной артериальной и венозной вазодилатации. Улучшают чувствительность тканей к инсулину. Снижают воспаление путем торможения миграции моноцитов и нормализации дисфункции эндотелия	[496–498]
	Антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II и агонисты имидазолиновых рецепторов (верапамила СР)	Вызывают выраженную артериальную вазодилатацию. Активируют потенциалзависимые кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Снижают общее периферическое сосудистое сопротивление. Обладают слабopоложительным (или нейтральным) липидснижающим эффектом. Улучшают реологические свойства крови	[499–501]

Продолжение таблицы 1.1

Группа	Препарат	Метаболическое действие	Литература
	Неселективные β -блокаторы и диуретики	Препараты с неблагоприятным метаболическим действием, которые снижают частоту мозгового инсульта и сердечно-сосудистых осложнений. Длительный прием приводит к ухудшению углеводного и липидного обменов	[502–504]
	Тиазидоподобные диуретики (индапамид)	Препараты выбора с нейтральным метаболическим эффектом	[505–507]
Гиполипидемические	Адсорбенты желчных кислот	Связывают желчные кислоты в просвете кишечника, приводят к усилению их синтеза в печени, снижению уровня ХС, повышению концентрации ТГ в крови	[508–510]
	Никотиновая кислота и ее производные	Уменьшают количество СЖК, уровень ХС, концентрацию ТГ и увеличивают содержание ХС ЛПВП	[511–513]
	Фибраты (фенофибрат)	Оказывают поливалентное метаболическое действие: снижают концентрацию мочевой кислоты, фибриногена и увеличивают инсулиночувствительность	[514–516]
	Статины (флувастатин)	Снижают уровень ХС ЛПНП, ТГ, повышают уровень ХС ЛПВП. Нормализуют уровень липидов за счет конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы и снижение уровня С-реактивного белка	[517–519]
	Агонист имидазолиновых рецепторов (моксонидин)	Снижает ИР, благоприятно влияет на показатели липидного обмена	[520–523]

Окончание таблицы 1.1

Группа	Препарат	Метаболическое действие	Литература
Препараты для коррекции ожирения	Анорексик центрального действия (сибутрамин)	Влияют преимущественно на адрен- и серотонинергическую системы. Приводят к снижению массы тела, количества абдоминального жира, улучшают липидный и углеводный обмен	[524–526]
	Локальные средства желудочно-кишечного воздействия. Орлистат	Ингибируют желудочную и панкреатическую липазы, уменьшая всасывание ТГ, создают дефицит потребленных калорий; снижают и поддерживают массу тела на одном уровне, положительно влияют на липиды крови, АД, уровень глюкозы и ИР	[527–529]
	Акарбоза	Блокирует глюкоамилазу, сахарозу, мальтозу (α -глюкодазу) в верхнем отделе тонкого кишечника, в результате чего абсорбция углеводов растягивается во времени	

Таким образом, применяемые в настоящее время препараты гипогликемического и гиполипидемического действия не приводят к закономерным положительным результатам по профилактике развития метаболического синдрома. Кроме того, использование этих препаратов приводит к ряду побочных эффектов. При применении препаратов для коррекции гипергликемии бигуанидидов (метформин) отмечаются диспепсические расстройства и лактатацидоз, тиазолидиндионов – периферические отеки и повышение массы тела; при применении гиполипидемических препаратов статинов – диспепсические расстройства и повышение активности печеночных ферментов, фибратов – диспепсические расстройства, никотиновой кислоты – снижение толерантности к глюкозе и усугубление инсулинорезистентности. Секвестранты желчных кислот не являются препаратами первого выбора, так как повышают уровень триацилглицеролов. Кроме того, многочисленные многоцентровые исследования в рамках доказательной медицины не продемонстрировали достаточной эффективности известных антиоксидантных препаратов для профилактики атеросклероза и ожирения.

В связи с этим более эффективным действием, препятствующим развитию инсулинорезистентности, по сравнению с искусственными препаратами обладает препарат, полученный из эволюционно отобранного природой объекта. Таким объектом является куколка дубового шелкопряда. Эта система в природе создана для сохранения биологического субстрата между стадией гусеницы и бабочки в процессе длительной (более половины жизненного цикла организма) диапаузы дубового шелкопряда. Поразительным оказалось то, что концентрация действующих начал гемолимфы куколок приближается к гомеопатическим величинам. Это означает, что эффект экстракта связан скорее не с заместительным, антиоксидантным и гиполипидемическим действием, а с функционированием сигнальных молекул или факторов транскрипции, освобожденных в результате гистолиза (например, PPAR-рецепторы пролиферации пероксисом, регулирующие обмен углеводов и липидов по инсулиноподобному типу действия).

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать следующие выводы:

1. Несмотря на то, что изменение отдельных показателей метаболизма и его регуляции изучены детально, недостаточно разработаны диагностические критерии при оценке развития инсулинорезистентности. Кроме того, отсутствует детальная характеристика гормонально-метаболических взаимосвязей в зависимости от ранжирования показателей метаболизма и уровней гормонов.

2. Требуется дальнейшего изучения вопроса метаболических изменений в тканях, сопровождающих или являющихся следствием развития ИР.

3. Применяемые стандартные схемы лечения инсулинорезистентности не являются эффективными и обладают побочным действием. Для коррекции нарушений метаболизма при инсулинорезистентности недостаточно используются эволюционно отобранные композиции природного происхождения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Для решения поставленной цели и задач данного исследования были проведены 5 серий экспериментов.

В первой серии экспериментов для оценки гормонально-метаболических взаимоотношений при развитии инсулинорезистентности и определения значимости биохимических коэффициентов исследовались сыворотки крови 2-х групп людей: ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (154 сыворотки) и воинов-интернационалистов, участников военных действий в Афганистане (60 сывороток). Эти две большие группы мужчин составляли военизированные подразделения и подвергались многомесячному стрессовому воздействию более 20 лет тому назад. При работе ликвидаторов действовал комбинированный стрессорный фактор – нервно-психическое напряжение в сочетании с облучением; у воинов-интернационалистов – нервно-психическое напряжение без облучения. Отдаленные последствия стресс-реакции изучены недостаточно как в эксперименте, так и в клинических наблюдениях, но являются причиной внезапной смерти при внешне видимом здоровье. Данные лица на момент взятия крови находились в состоянии длительной ремиссии по поводу хронических заболеваний, исключая заболевания опухолевой, эндокринной и врожденной метаболической природы, острые воспалительные процессы и свежие травмы.

В качестве контрольных групп были использованы сыворотки крови практически здоровых ликвидаторов (23 сыворотки) и воинов-интернационалистов (25 сывороток). При сравнении биохимических показателей сывороток крови этих лиц с нормами, установленными для популяции людей Витебской области, статистически значимых отличий не выявлено. По возрастному диапазону исследуемый контингент лиц был достаточно узок – основную часть составили сыворотки крови лиц в возрасте от 40 до 50 лет (средний возраст контрольной группы воинов-интернационалистов – $41,8 \pm 1,82$ лет, ликвидаторов аварии на ЧАЭС – $47,4 \pm 0,77$ лет, основной группы воинов-интернационалистов – $48,7 \pm 1,22$ лет, ликвидаторов аварии на ЧАЭС – $47,4 \pm 0,77$ лет). При анализе норм биохимических параметров сыворотки крови лиц разных возрастных групп установлено, что в этом возрастном диапазоне они достаточно близки. Например, уровень глюкозы у практически здоровых жителей Витебской области в возрасте <40 лет равен $5,00 \pm 0,03$, $n = 431$; $40-45$ лет – $5,03 \pm 0,03$, $n = 628$; >50 лет – $5,14 \pm 0,02$, $n = 1084$.

Во второй серии экспериментов проводилось изучение метаболических изменений в тканях крыс при моделировании ИР и оценивалась эффективность природного биологически активного препарата, обладающего антиоксидантной активностью, – экстракта куколок дубового шелкопряда. В сыворотке крови определялись биохимические показатели метаболизма и уровень гормонов и цитокинов, имеющих отношение к развитию инсулинорезистентности (инсулин, лептин, кортикостерон, адипонектин, TNF- α); в печени изучались активность ферментов гликолиза, глюконеогенеза, гликогенолиза, пентозофосфатного пути, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, содержание липидов и белков, а также оценивалась значимость биохимических коэффициентов, характеризующих гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии инсулинорезистентности.

В третьей серии экспериментов проводилось изучение эффективности влияния экстракта куколок дубового шелкопряда на показатели метаболизма при нарушении функций щитовидной железы, вызванном дефицитом йода. В сыворотке крови определялось содержание холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триацилглицеролов и глюкозы, в печени – содержание ТБК-реагирующих субстанций.

В четвертой серии экспериментов оценивалось влияние экстракта куколок дубового шелкопряда на секрецию кортикостерона (по содержанию кортикостерона в сыворотке крови и надпочечниках).

В пятой серии экспериментов изучались нарушения метаболизма и эффективность экстракта куколок дубового шелкопряда при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии (ГХ). В сыворотке крови определялись основные показатели метаболизма, в печени – показатели углеводного и липидного обменов, состояние перекисного окисления липидов.

2.2 Подготовка животных, забор и хранение тканей

Исследования выполнены на 157 крысах-самках линии Вистар (Wistar), начальная масса 180–250 г. Животные находились на стационарной лабораторной диете вивария в соответствии с «Нормами содержания лабораторных животных» [303] и вводились в эксперимент через 2 недели адаптации. В процессе эксперимента животные содержались на диете согласно моделям эксперимента. Забой животных проводили декапитацией. Для получения сыворотки кровь помещали на 10 минут в холодильник для образования сгустка. Форменные элементы удаляли центрифугированием при 1500 об./мин в течение 15 минут при температуре 4°C. Полученную сыворотку хранили до обработки в морозильной камере при -20°C. Исследование сыворотки осуществлялось в течение 3–4 недель после декапитации.

После декапитации животного печень, надпочечники крыс выделяли, замораживали в жидком азоте и помещали в стаканчики из алюминиевой фольги. Печень перед удалением отмывали от крови путем перфузирования органа через нижнюю полую вену охлажденным до 2–4°C 0,15 М раствором KCl под давлением 60 мм рт. ст. в течение двух–трех минут. Все ткани до использования хранились в жидком азоте.

Все эксперименты проводились с учетом требований, установленных «Правилами проведения научных исследований с использованием экспериментальных животных», приложением 3, утвержденных Президиумом АН СССР от 2 апреля 1980 г. № 12000-496, и международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

2.3 Характеристика экспериментальных моделей

Инсулинорезистентность воспроизводили содержанием животных на высокожировой диете (ВЖД) по Либеру-Де Карли (Lieber-De Carli) в течение 2-х и 3-х месяцев [304]. Эта модель является одной из наиболее распространенных экспериментальных моделей для воспроизведения ИР и неалкогольного стеатогепатита. Для нее характерна высокая сбалансированность (за исключением жирового компонента) нутриентов, что обусловлено высокотехнологичным приготовлением диеты в промышленных условиях. Данная модель патогенетически более близка аналогичной патологии у человека (так, при вскармливании диеты, дефицитной по холину и метионину, у животных слабее выражены резистентность к инсулину и митохондриальные нарушения, а НАСГ, индуцируемый лекарствами, развивается в короткие сроки, нетипичные для классической патологии у человека).

Для создания высокожировой диеты к базовой диете производства Ssniff Specialdiäten GmbH (Soest, Германия) добавляли кукурузное масло в количестве 40 г на 1 кг диеты, согласно оригинальной прописи авторов. ВЖД готовили ежедневно путем смешивания ингредиентов с помощью блендера в течение 15–30 секунд. Жидкую диету давали животным в бутылках, снабженных особыми крышками, без ограничений. Потребление пищи животными ежедневно регистрировалось.

Крысы были разделены на пять групп: 1 группа – контроль (n=10); 2 группа – ВЖД 2 месяца (n=10); 3 группа – ВЖД 3 месяца (n=10); 4 группа – ВЖД 3 месяца + ЭКДШ ежедневно в течение последнего месяца ВЖД в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела (n=9); 5 группа – ВЖД 3 месяца + ЭКДШ ежедневно в течение последнего месяца ВЖД в дозе 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела (n=10). Водный экстракт куколок дубового шелкопряда

получали по методу Трокоза [305]. Выбор доз основан на опыте использования жидкого содержимого ЭКДШ в ветеринарии согласно патенту Трокоза [305]. Контрольной группе вводили эквивалентное количество дистиллированной воды. Декапитация животных проводилась через 24 часа после последнего введения препаратов.

Йодный дефицит моделировали содержанием животных на низкоiodной диете (НИД) [306]. Животные были разделены на четыре группы: 1 группа – контроль (n=8); 2 группа – НИД 16 недель (n=8); 3 группа – НИД 12 недель + йодид калия (7 мкг/100 г массы – одна суточная доза йода, 1 СДЙ) 4 недели (НИД + 1 СДЙ) (n=8); 4 группа – НИД 12 недель + ЭКДШ (7 мкг свободных аминокислот/100 г массы), содержащий 1 СДЙ, 4 недели (НИД + 1 СДЙ + ЭКДШ) (n=8). ЭКДШ вводили ежедневно внутрижелудочно через зонд. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Декапитация животных проводилась через 24 часа после последнего введения препаратов.

Для оценки влияния ЭКДШ на секрецию кортикостерона препарат вводился однократно внутрибрюшинно в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела. Животные были разделены на 3 группы: 1 группа – контроль (n=6); 2 группа – 100 мкл 0,15 М КСl (n=6); 3 группа – ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела (n=6).

Моделирование алиментарной гиперхолестеролемии проводили внутрижелудочным введением через зонд холестерина в дозе 40 мг/кг и эргокальциферола 350000 Ед/кг в подсолнечном масле [307–308]. Животные были разделены на 7 групп: 1 группа – контроль (n=10); 2 группа – алиментарная ГХ 5 суток (n=13); 3 группа – алиментарная ГХ 5 суток + ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела 5 суток (n=8); 4 группа – алиментарная ГХ 5 суток + ЭКДШ 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела 5 суток (n=8); 5 группа – алиментарная ГХ 10 суток (n=7); 6 группа – алиментарная ГХ 10 суток с параллельным введением с 6-х по 10 сутки эксперимента ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела (n=6); 7 группа – алиментарная ГХ 10 суток с параллельным введением с 6-х по 10 сутки эксперимента ЭКДШ 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела (n=6). Контрольным животным вводили эквивалентное количество дистиллированной воды.

В экспериментальных моделях животным вводили экстракт куколок дубового шелкопряда. Стандартизацию каждого флакона с экстрактом куколок дубового шелкопряда проводили по сумме свободных аминокислот методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сертифицированной лаборатории Института органической химии. Установлено, что содержание суммы свободных аминокислот колебалось в пределах 550–850 мг/л. Стандартизацию также можно

проводить по амминному азоту, треонину и глутаминовой кислоте, которые в наибольшем количестве содержатся в экстракте.

Способ получения и выбор доз экстракта основаны на патенте Трокоза В.А. «Способ получения лечебного экстракта». Трокоз В.А. выявил положительные эффекты от применения экстракта куколок дубового шелкопряда при разведении 1:20. Исходя из этого, для проверки диапазона эффективности экстракта куколок дубового шелкопряда в монографии были использованы разведения экстракта 1:10 и 1:100.

Суммированные модели, экспериментальные группы и изучаемые гормональные и метаболические показатели у животных представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Общая характеристика экспериментальных моделей и групп животных

№ гр.	Модель, группа	Количество животных	Исследуемые показатели
I.	Воспроизведение ИР	49	Сыворотка крови: ТГ, ОХС, ХС ЛПВП, глюкоза, инсулин, адипонектин, лептин, TNF- α , кортикостерон. Ткань печени: гликоген, ХС, ТГ, общий белок, ДНК, РНК, ТБК-реагирующие субстанции, восстановленный глутатион; ферменты – гексокиназа, глюкокиназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа, фосфофруктокиназа, альдолаза фруктозо-1,6-бисфосфата, рибозо-5-фосфат метаболизирующие ферменты, транскетолаза, пируватдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа, фосфорилаза гликогена, фосфоглюкомутаза, глюкозо-6-фосфатаза, фруктозо-1,6-бисфосфатаза
1	Контроль	10	
2	ВЖД 2 месяца	10	
3	ВЖД 3 месяца	10	
4	ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела 30 дней	9	
5	ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела 30 дней	10	
II.	Воспроизведение нарушений метаболизма щитовидной железы, индуцированных дефицитом йода	32	Сыворотка крови: трийодтиронин, тироксин, ОХС, ХС ЛПВП, глюкоза, ТГ. Ткань печени: ТБК-реагирующие субстанции
1	Контроль	8	
2	НЙД 16 недель	8	

Окончание табл. 2.1

№ гр.	Модель, группа	Количество животных	Исследуемые показатели
3	НЙД 12 недель + НЙД + 1СДЙ 4 недели	8	
4	НЙД 12 недели + НЙД + 1СДЙ + ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела 4 недели	8	
III.	Изучение влияния ЭКДШ на функциональное состояние надпочечников	18	Сыворотка крови: кортикостерон. Надпочечники: кортикостерон
1	Контроль	6	
2	100 мкл 0,15 М КС1	6	
3	ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела	6	
IV.	Воспроизведение алиментарной гиперхолестеремии	58	Сыворотка крови: ТГ, ОХС, ХС ЛПВП, глюкоза. Ткань печени: гликоген, ХС, общие липиды, ТБК-реагирующие субстанции, восстановленный глутатион; ферменты – гексокиназа, глюкокиназа, глюкозо-6-фосфатаза, фосфорилаза гликогена, фосфоглюкомутаза
1	Контроль	10	
2	Холестерол 5 суток	13	
3	Холестерол 5 суток + ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела	8	
4	Холестерол 5 суток + ЭКДШ 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела	8	
5	Холестерол 10 суток	7	
6	Холестерол 10 суток + ЭКДШ 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела 5 суток	6	
7	Холестерол 10 суток + ЭКДШ 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела 5 суток	6	
Итого животных		157	

2.4 Методы исследований

2.4.1 Определение биохимических и гормональных показателей сыворотки крови

Сыворотку крови помещали на 10 минут в холодильник для образования сгустка. Форменные элементы удаляли центрифугированием при 1500 об./мин в течение 15 минут при температуре 4°C. Полученную сыворотку хранили до обработки в морозильной камере при -20°C. Исследование сыворотки осуществлялось в течение 3–4 недель.

Определение биохимических показателей метаболизма (глюкозы, триацилглицеролов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, билирубина, мочевой кислоты) в сыворотке крови осуществляли с помощью наборов фирмы ДиаконДиасис в соответствии с инструкциями производителя. На основании определяемых показателей получали расчетные показатели: ХС ЛПНП = ОХС – ХС ЛПВП – ХС ЛПОНП; ХС ЛПОНП = ТГ/2,181 [309].

Содержание гормонов в сыворотке крови людей определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы DRG Instruments GmbH (США, Германия): лептин – Leptin (Sandwich) ELISA EIA-2395, инсулин – Insulin ELISA EIA-2935, проинсулин – Proinsulin ELISA, EIA-1560, С-пептид – C-Peptide ELISA EIA-1293, трийодтиронин – Triiodothyronine EIA-1780 и кортизол – Cortisol ELISA EIA-1887.

Измерение уровня инсулина в сыворотке крови крыс осуществляли радиоиммунным методом с использованием набора «РИО-инсулин-ПГ-J¹²⁵» производства ИБОХ (НАН Беларуси, Минск) согласно прилагаемой инструкции. Определение содержания лептина, адипонектина и TNF- α проведено иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов фирмы BioCat (Германия).

2.4.2 Определение содержания холестерина, триацилглицеролов, общих липидов в печени

Содержание холестерина в печени определяли по методу Bragdon [310]. К 0,125 мл гомогената (300 мг ткани + 0,68 мл физиологического раствора) добавляли 3 мл экстрагирующей смеси (хлороформ/метанол 2:1). Пробирки встряхивали 90 секунд и оставляли при комнатной температуре 10 минут. Затем добавляли 0,63 мл подкисленной дистиллированной воды. Содержимое пробирок перемешивали без встряхивания и инкубировали в течение 24 ч. Хлороформную фазу отбирали в пробирки и выпаривали на водяной бане при температуре 60–90°C. В пробирки приливали по 3,0 мл хлороформа и 1,0 мл уксусного ангидрида, встряхивали, инкубировали в течение 10 минут

при комнатной температуре и добавляли 0,09 мл концентрированной серной кислоты. Пробирки встряхивали 5–8 раз и помещали на 20 минут в термостат при температуре 37°C. Оптическую плотность проб измеряли на спектрофотометре СФ-2000 при λ 625 нм против воды. В качестве стандарта использовали стандартный раствор холестерина в изопропанолe (2 мг/мл).

Содержание триацилглицеролов печени определяли с помощью наборов фирмы Lachema (Чехия) в соответствии с инструкцией производителя.

Концентрацию общих липидов устанавливали с помощью стандартных наборов фирмы Lachema сульфосфосфованилиновым методом в соответствии с инструкцией производителя. Выделение общих липидов из печени проводили по методу Bragdon [310].

2.4.3 Определение содержания нуклеиновых кислот и белка в печени

Печень гомогенизировали с помощью гомогенизатора стекло:тефлон в четырех объемах раствора, содержащего 0,25 М сахарозы, 0,025 М Трис-НСl (рН 7,6), 0,05 М КСl, 0,005 М MgCl₂ в расчете на 1 л. Содержание ДНК и РНК (мг/г ткани) определяли по методу, предложенному Vlober и Potter [311] и основанному на спектрофотометрическом установлении концентрации ДНК при λ 270 и 290 нм и РНК при λ 270.

Определение содержания белка в печени проводили по методу Лоури [312].

2.4.4 Определение содержания гликогена в печени

Для определения концентрации гликогена использовали метод Krisman [313]. Принцип метода основан на окраске молекул гликогена йодом в присутствии хлорида кальция. В пробирке взвешивали 100 мг печени и добавляли 0,9 мл 33% раствора калия гидроксида. Пробирки нагревали в течение 20 минут при 100°C в водяной бане до полного растворения ткани, охлаждали под проточной водой и добавляли по 1,3 мл 96% этилового спирта. Пробирки помещали в водяную баню, доводили до начала кипения и быстро охлаждали в ледяной бане. После охлаждения пробирки центрифугировали в течение 15 минут при 3000 об./мин. Надосадочную жидкость сливали и пробирки высушивали, перевернув на фильтровальную бумагу. В пробирки добавляли по 0,2 мл насыщенного раствора хлорида аммония, осадок перемешивали. Пробирки нагревали в течение 5 минут в водяной бане при 100°C, охлаждали в ледяной бане и добавляли по 0,2 мл дистиллированной воды и 2,6 мл йодного реактива, приготовленного смешиванием 130 мл насыщенного раствора хлорида кальция и 0,5 мл раствора

йода в йодиде калия. Измеряли оптическую плотность на спектрофотометре (СФ 2000) при λ 440 нм против холостой пробы, содержащей 0,2 мл дистиллированной воды, 0,2 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 2,6 мл йодного реактива. Расчет концентрации гликогена проводили по градуировочному графику.

2.4.5 Определение активности ферментов углеводного обмена в печени

Активность ферментов углеводного обмена определяли во фракции, полученной центрифугированием гомогенатов при 6000 об./мин. Гомогенаты готовили при температуре 2–4°C на растворе, содержащем 0,05 М Трис-НСl, 0,15 М хлорид калия и 0,001 М ЭДТА (рН 7,8). В супернатантах определяли активность гексокиназы (ГК, КФ 2.7.1.1), глюкокиназы (ГлК, КФ 2.7.1.2) [314], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ, КФ 1.1.1.49) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ, КФ 1.1.1.43) [315], фосфофруктокиназы (ФФК, КФ 2.7.1.11) [316–317], альдозазы фруктозо-1,6-бисфосфата (Ф-1,6-БФ, КФ 4.1.2.6) [318], рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов (Р-5-ФМФ) по убыли рибозо-5-фосфата [319–320], транскетолазы (ТК) по прибыли седогептулозо-7-фосфата (КФ 2.2.1.1) [321–322], пируватдегидрогеназы (ПДГ, КФ 1.2.4.1) и α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -КГДГ, КФ 1.2.4.2) [323], фосфорилазы (ФР) гликогена (КФ 2.4.1.1) [324], фосфоглюкомутазы (ФГМ) по убыли глюкозо-1-фосфата (КФ 2.7.5.1) [325], глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Фаза, КФ 3.1.3.9) [326], фруктозо-1,6-бисфосфатазы (Ф-1,6-БФаза, КФ 3.1.3.11) [327].

2.4.6 Определение концентрации ТБК-реагирующих субстанций и восстановленного глутатиона в печени

Концентрацию ТБК-реагирующих субстанций (ТБКРС) в печени определяли по методу Стальной и Гаришвили [328]. Принцип: ТБК-реагирующие субстанции при реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) при высокой температуре в кислой среде образуют окрашенный триметиновый комплекс (розовый хромоген) с максимумом поглощения при λ 532 нм. К 2,5 мл гомогената печени, приготовленного на 0,15 М растворе КСl (1:20), добавляли 1,0 мл 20% раствора ТХУ. Содержимое пробирки перемешивали и центрифугировали 10 мин 3000 об./мин. К 2,0 мл центрифугата добавляли 1,0 мл свежеприготовленного 0,8% раствора ТБК. Пробы помещали в кипящую водяную баню на 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность с использованием спектрофотометра СФ-2000 при λ 532 нм. Расчет концентрации ТБКРС осуществляли с использованием молярного коэффициента экстинкции для образую-

щегося продукта $1,56 \cdot 10^5$ моль⁻¹·см⁻¹. Концентрацию малонового диальдегида выражали в нмоль/г ткани.

Содержание восстановленного глутатиона (GSH) в печени крыс определяли, используя модифицированный метод Sedlak и Lindsay [329]. В основе метода лежит реакция взаимодействия SH-групп низкомолекулярных тиолов с 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислотой (ДТНБК), в ходе которой выделяется тионитрофенильный анион, способный поглощать свет при λ 412 нм. Для установления содержания GSH готовили гомогенаты на 0,25 М трис-HCl буфере (pH 7,4) в соотношении 1:10. К 0,3 мл гомогената добавляли 0,3 мл 10% трихлоруксусной кислоты, перемешивали и центрифугировали 10 мин при 3000 об./мин. Для определения концентрации GSH к 0,3 мл супернатанта добавляли 3 мл 0,2 М калий-натрий-фосфатного буфера (pH 8,0) и 0,1 мл 0,001 М ДТНБК.

После добавления в пробы ДТНБК смесь перемешивали и через 10 мин измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-2000 при λ 412 нм против контрольной пробы, обработанной так же, но не содержащей биологического материала. Концентрацию GSH рассчитывали по градуировочному графику и выражали в ммоль/г ткани.

2.4.7 Определение содержания кортикостерона в сыворотке крови и надпочечниках

Уровень кортикостерона в сыворотке крови и надпочечниках определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколоночном хроматографе «Милихром» (Россия): колонка 2×64 мм КАХ-1-64-3, заполненная нормально-фазным сорбентом «Silasorb-600 LC» (диаметр частиц 5 мкм, Lachema, Чехия). В качестве подвижной фазы использовали гексан:хлороформ:метанол в объемном соотношении 7:1:1. Детекция производилась на УФ-детекторе при длине волны 246 нм [330]. Скорость подачи элюента 200 мкл·мин⁻¹. Идентификацию стероидов производили по времени удерживания. Концентрацию кортикостерона рассчитывали по калибровочному графику и выражали в нмоль/л. Для построения калибровочного графика использовали раствор кортикостерона, в качестве внутреннего стандарта – раствор дексаметазона.

2.4.8 Диагностические коэффициенты при оценке инсулинорезистентности

Для объективизации полученных результатов были отобраны девять коэффициентов, включающих биохимические характеристики наиболее важных метаболических процессов (таблица 2.2).

Коэффициент 1 – глюкоза/ХС ЛПВП (отображает проявление инсулинорезистентности и поражения печени); коэффициент 2 – лептин/кортизол (отражает процессы развития лептинорезистентности

и неспецифической резистентности, определяемой глюкокортикоидами); коэффициент 3 – (лептин×ХС ЛПНП)/(кортизол×ХС ЛПВП) (фактически это производное коэффициента 2 и индекса атерогенности Климова); коэффициент 4 – (лептин×глюкоза)/(кортизол×ХС ЛПВП) (фактически это производное коэффициентов 1 и 2); коэффициент 5 – ОХС-ХС ЛПОНП/ОХС (индекс солибилизации холестерина по Чиркину А.А. и Чиркиной А.А.); коэффициент 6 – ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП (индекс атерогенности Климова А.Н.); коэффициент 7 – критерий НОМА – [инсулин натощак (пмоль/л) × глюкоза натощак (ммоль/л)/405]; коэффициент 8 – (проинсулин/инсулин)·100 (отображает функциональное состояние поджелудочной железы); коэффициент 9 – (трийодтиронин/кортизол)·100 (отражает соотношение гормонов стресса).

Таблица 2.2 – Биохимические коэффициенты

Биохимические коэффициенты		
Метаболические	Гормонально-метаболические	Гормональные
К1 глюкоза/ХС ЛПВП	К3 (лептин×ХС ЛПНП)/ (кортизол×ХС ЛПВП)	К2 лептин/кортизол
К5 ОХС-ХС ЛПОНП/ ОХС (индекс солибилизации холестерола)	К4 (лептин×глюкоза)/ (кортизол×ХС ЛПВП)	К8 (проинсулин/ инсулин)·100
К6 ОХС-ХС ЛПВП/ ХС ЛПВП (индекс атерогенности Климова А.Н.)	К7 критерий НОМА – [инсу- лин (мЕд/мл) x глюкоза (ммоль/л)/22,5]	К9 (трийодтиронин/ кортизол)·100

Примечание: ОХС – общий холестерол, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерол липопротеинов очень низкой плотности.

2.4.9 Статистическая обработка результатов

Весь цифровой материал вводился для хранения и обработки в таблицы Microsoft Excel и Statistica. Для проверки нормальности распределения данных использовались критерии Колмогорова–Смирнова, среднего абсолютного отклонения и Дэвида–Хартли–Пирсона. Для проверки гипотез о различии средних значений изучаемого признака в исследуемых группах применялись t-критерий Стьюдента для нормально распределенных данных и критерий Манна–Уитни для данных, которые не являлись нормально распределенными.

Для проверки гипотез о наличии связей между показателями использовались параметрический метод Пирсона для нормально распределенных показателей и непараметрический корреляционный анализ по Спирмену для показателей, распределение которых отличалось от нормального. В анализе участвовали только те индексы, в которых отсутствовала функциональная связь с исследуемыми показателями.

Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: M – среднее, m – ошибка среднего, n – объем анализируемой подгруппы, r – коэффициент корреляции Пирсона, r_s – коэффициент корреляции Спирмена, P – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

2.4.10 Характеристика экстракта куколок дубового шелкопряда (*Antheraea pernyi* G.-M.)

Куколка шелкопряда – это природный объект, содержащий биологическую жидкость, между стадиями двух эукариотических организмов – гусеницы и бабочки. Очевидно, что в этой жидкости должны содержаться оптимальный для синтеза белков эукариотического организма спектр аминокислот и молекулы, предохраняющие гемолимфу от окислительного стресса и инфицирования на протяжении 7–8-месячной диапаузы.

Установлено, что при фракционировании содержимого куколок на сефадексе G-25 получают три пика веществ, поглощающих ультрафиолет при длинах волн 260 и 280 нм. При диск-электрофорезе содержимого куколок дубового шелкопряда выделяется 8 фракций белков, четко делящихся на три группы по электрофоретической подвижности белков. Разделение методом тонкослойной хроматографии на силикагеле выявило наличие нескольких флуоресцирующих компонентов гемолимфы (система *n*-бутанол:уксусная кислота: вода = 4:1:5). Количественная реакция указывает на наличие дигидроксихинонов. Концентрация свободных низкомолекулярных продуктов, содержащих сульфгидрильные группы, оказалась низкой: $\sim 10^{-6}$ М. В гемолимфе куколок присутствуют водо- и жирорастворимые витамины (особенно большое количество аскорбиновой кислоты). Общее количество свободных аминокислот в жидком содержимом куколок дубового шелкопряда составляет 14–16 г/л, в том числе обнаружены ($M \pm m$, ммоль/л) глутамин (19,07 \pm 1,886), аланин (18,33 \pm 2,601), глицин (17,15 \pm 0,907), серин (13,13 \pm 1,711), треонин (10,28 \pm 0,272), гистидин (10,26 \pm 0,367), лизин (8,659 \pm 0,586), валин (8,162 \pm 0,193), пролин (5,586 \pm 0,409), лейцин (4,763 \pm 0,133), аспарагиновая кислота (4,700 \pm 0,561), изолейцин (4,337 \pm 0,145), тирозин (2,530 \pm 0,230), цитрулин (2,152 \pm 0,141), фенилаланин (1,043 \pm 0,070), таурин (0,976 \pm 0,112), глутаминовая кислота (0,899 \pm 0,081), метионин (0,672 \pm 0,083), бета-аланин (0,511 \pm 0,029), этаноламин (0,227 \pm 0,016),

орнитин ($0,044 \pm 0,004$). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии не выявлены аминокислоты аспарагин, цистеин и триптофан. По сравнению со спектром свободных аминокислот растений в жидком содержимом куколок содержится больше глицина, лизина, гистидина, пролина и глутамина, а также снижено содержание глутаминовой кислоты и фенилаланина. Аминокислотный состав куколок близок к биологически полноценным белкам молока [331].

В 2007 году был описан антиоксидантный эффект гемолимфы куколок китайского дубового шелкопряда [332]. Оказалось, что антиоксидантный эффект гемолимфы куколок шелкопряда существенно превышает антиоксидантную активность гемолимфы виноградных улиток (*Helix pomatia* L.). При вычислении 50% ингибирования образования активных форм кислорода установлено, что гемолимфа куколок китайского дубового шелкопряда эффективнее гемолимфы виноградных улиток в системе люминол + НОС1 в 200 раз, люминол + миелопероксидаза хрена + H_2O_2 в 200 раз, генерации РФК нейтрофилами при адгезии в 700 раз, генерации АФК нейтрофилами при действии хемотаксического пептида fMet-Leu-Phe в 300 раз и генерации АФК нейтрофилами при действии латекса в 4000 раз. Следовательно, уникальное антиоксидантное действие гемолимфы шелкопряда наблюдается при степени ее разбавления на несколько порядков выше, чем у виноградных улиток. В аминокислотный состав гемолимфы куколок дубового шелкопряда входят тирозин и таурин. Эти аминокислоты являются типичными физиологичными субстратами миелопероксидазы (МПО) и выявляются в фаголизосомах нейтрофилов, где осуществляется внутриклеточная деструкция патогенного материала при инфекционном заражении. Было показано, что богатые тирозином пептиды и белки могут связываться с активным центром МПО и ингибировать пероксидазную и галогенирующую активность фермента в отношении других субстратов. Вероятно, механизм антиоксидантного и антимикробного действия гемолимфы куколок также включает связывание компонентов гемолимфы с реакционным центром МПО, что приводит к ингибированию ее активности. Помимо активных метаболитов кислорода и хлора чрезвычайно высокой реакционной способностью и токсичным действием в отношении биосистем обладают активные формы азота, в первую очередь, пероксинитрит $ONOO^-$, образование которого также имеет место при воспалении и действии ксенобиотиков. Хемилюминесцентным методом удалось показать, что компоненты гемолимфы взаимодействуют с $ONOO^-$. Субстратом нитрования в гемолимфе куколок, по-видимому, является тирозин, продуктом реакции – нитротирозин.

В опытах *in vitro* показано, что уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах, подвергнутых действию окислителя (1 мМ tBOOH) в присутствии гемолимфы, был на 38% выше, нежели в отсутствии про-

тектора. Еще более выраженным антиоксидантным эффектом обладала гемолимфа шелкопряда, непосредственно извлеченная из куколки. Гемолимфа более чем на 65% ингибировала процесс генерирования продуктов пероксидного окисления липидов в эритроцитах в присутствии 2 мМ tBOOH. Известно, что индуцируемое органическим пероксидом окислительное повреждение эритроцитов связано с генерацией алкоксильного и пероксильного радикалов в реакции окислителя с оксигемоглобином. Можно предположить, что компоненты гемолимфы непосредственно взаимодействуют с образующимися радикалами либо ингибируют процессы их образования [333–334]. Установлено, что ни гемолимфа, ни его фракции не оказывают цитотоксического действия на культуру клеток нормальных фибробластов человека [335].

Рекомендуемая технология получения средства, содержащего гидрофильные компоненты куколок дубового шелкопряда (рисунок 2.1), которое предназначено для использования в медицине и ветеринарии с целью профилактики инсулинорезистентности при метаболическом синдроме или инсулиннезависимом сахарном диабете 2 типа, заключается в следующем: измельчение куколок шелкопряда, экстракция в 0,85%-ном растворе NaCl в три последовательных приема путем нагрева до кипения, предусматривающая трехкратное извлечение экстрактов соответственно при экстракции сырья в соотношении с раствором NaCl 1:5, 1:3 и 1:2, смешивание и фильтрацию смеси экстрактов, выдержку смеси 24–48 часов при 3–5°C, повторную фильтрацию, нормирование раствора по концентрации в нем фармакологически активной субстанции и доведение 0,85%-ным раствором NaCl до объема, содержащего мг/мл альфа-аминоазота 70–110 или суммы свободных аминокислот 550–850 либо треонина 150–250 или глутаминовой кислоты 120–180. Технический результат: расширение области применения способа и спектра профилактического и лечебного действия препарата, осуществление нормирования по концентрации основной фармакологически активной субстанции, улучшение внешнего вида экстракта при упрощении и снижении стоимости процесса изготовления.

Экстракт куколок дубового шелкопряда может использоваться для модуляции действия антибиотиков с целью внедрения в сельское хозяйство и лесоводство для борьбы с микробной контаминацией культур растительных тканей. Сущность способа: применение экстракта куколок дубового шелкопряда, стандартизованного по содержанию суммы свободных аминокислот 700 мг/л, с целью оптимизации антимикробного действия антибиотиков и стимуляции роста и развития культивируемых растительных тканей. Технический результат: расширение области использования гидрофильных компонентов куколок дубового шелкопряда, осуществление нормирования препарата по сумме свободных аминокислот, повышение эффективности действия антибиотика за счет стимуляции роста и развития культивируемых растительных тканей.

**Экстракт куколок дубового шелкопряда
содержит**

- водорастворимые витамины;
- мочевую кислоту;
- восстановленный глутатион;
- полный спектр протеиногенных аминокислот;
- ряд непротеиногенных аминокислот;
- спектр пептидов;
- фенолсодержащие биорегуляторы, включая биофлавоноиды.

**Экстракт куколок дубового шелкопряда
обладает**

- антиоксидантными свойствами;
- бактериостатическими свойствами;
- иммуномодулирующими свойствами;
- цитопротективными свойствами.

Рисунок 2.1 – Состав и свойства экстракта куколок дубового шелкопряда.

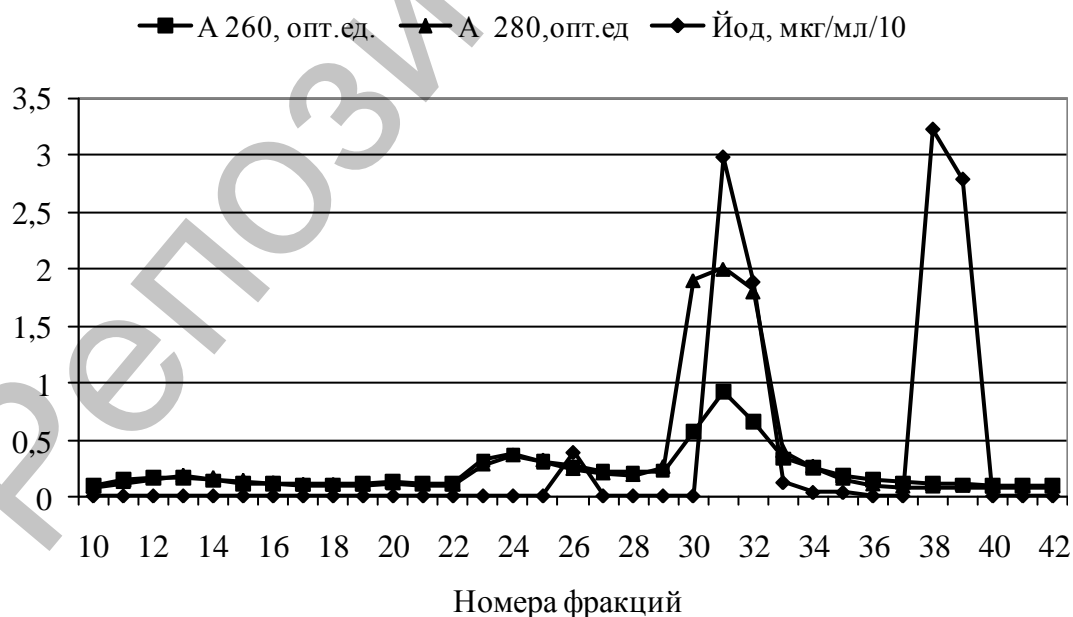


Рисунок 2.2 – Гель-фильтрация гемолимфы на TSK-GEL TOYOPEARL HW-55F.

В гемолимфе и экстракте куколок дубового шелкопряда обнаружено наличие йода (рисунок 2.2). Концентрация йодида в нативной гемолимфе куколок составляет $52,5 \pm 0,57$ мкг/л, а в экстракте куколок – $87,5 \pm 0,60$ мкг/л.

Из анализа рисунка 2.2, где представлено распределение йодида в гидрофильных компонентах гемолимфы, следует, что йодид сконцентрирован в трех пиках, вероятно, в области пептидов.

В последнее время куколка шелкопряда рассматривается как исходное сырье для получения различных лечебных, косметических средств, пищевых продуктов (масла, приправы) и применения в качестве кормовых добавок для птицы, рыбы, домашних животных [336].

Рекомендуются следующие направления использования средств, содержащих экстракт куколок дубового шелкопряда, в качестве:

- иммуномодулятора на уровне нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов;
- противовоспалительного средства за счет подавления генерации активных метаболитов кислорода;
- средства для предотвращения негативных реакций на метаболизм гиперпродукции гомоцистеина;
- экстракта куколок дубового шелкопряда как источника незаменимых (эссенциальных) субстанций для регуляции метаболизма;
- экстракта в гомеопатических дозировках (порядка 70 мкг свободных аминокислот на 1 кг массы тела) для профилактики метаболического синдрома [333].

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВОИНОВ-ИНТЕРНАЦИОНАЛИСТОВ И ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС

Гормональная регуляция метаболизма является частью нейро-эндокринной регуляции обмена веществ в организме. Нарушения этого типа регуляции метаболизма хорошо изучены при патологии эндокринных органов и клеток. У практически здоровых лиц и лиц, находящихся в состоянии устойчивой ремиссии, сопряженные изменения показателей эндокринной регуляции и соответствующих показателей метаболизма изучены недостаточно. Это связано с тем, что колебания в пределах принятых нормальных величин уровней гормонов и метаболитов достаточно широки, в результате чего трудно найти закономерные зависимости между этими двумя группами биохимических показателей. Возможным путем решения возникшего противоречия является исследование гормонально-метаболических взаимоотношений в сыворотке крови практически здоровых лиц и лиц, находящихся в состоянии ремиссии, но ранее подвергавшихся длительному действию факторов, требующих мобилизации и напряжения нейро-эндокринной регуляции обмена веществ. Такая ситуация возможна в условиях хронического нервно-психического напряжения. В связи с этим на первом этапе работы были исследованы некоторые гормонально-метаболические изменения в двух сопоставимых группах мужчин, подвергавшихся длительное время нервно-психическому напряжению в середине 80-х годов прошлого века и находившихся примерно в одинаковых условиях военизированных формирований: группа 1 – воины-интернационалисты, выполнявшие свой долг в Афганистане; группа 2 – ликвидаторы аварии на ЧАЭС, у которых к хроническому нервно-психическому напряжению добавлялся фактор радиационного воздействия.

Для установления гормонально-метаболических взаимосвязей показатели сыворотки крови обследуемых лиц были ранжированы по уровню исследованных метаболитов и гормонов.

В качестве контрольных групп использовались сыворотки крови практически здоровых воинов-интернационалистов и ликвидаторов (диспансерная группа Д1). При сравнении биохимических показателей сывороток крови этих лиц с нормами, установленными для популяции людей Витебской области, статистически значимых отличий не выявлено.

3.1 Анализ показателей гормонально-метаболических взаимоотношений в сыворотке крови воинов-интернационалистов

Для установления гормонально-метаболических взаимосвязей показатели сыворотки крови обследуемых лиц были ранжированы по уровню исследованных метаболитов и гормонов. Зависимость метаболических и гормональных показателей от возраста воинов-интернационалистов представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от возраста ($M \pm m$)

Показатели	Возраст, лет			Контроль (n=23)
	<40 (n=9)	40–50 (n=31)	>50 (n=20)	
ИМТ, кг/м ²	27,9±1,22 ¹	29,7±0,72 ¹	29,2±1,00 ¹	24,3±0,11
ОХС, ммоль/л	6,00±0,59 ²	5,56±0,18 ¹	5,63±0,18 ¹	4,93±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,05	1,46±0,10 ²	1,52±0,14 ²	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,96±0,47 ²	3,21±0,18	3,43±0,18 ²	3,00±0,15
ИА, у.е.	3,84±0,46	3,13±0,20	3,01±0,23	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,72±0,36	1,93±0,15 ¹	1,48±0,12	1,47±0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,55±0,16 ¹	5,82±0,14 ¹	6,33±0,23 ¹	5,12±0,25
Билирубин, мкмоль/л	15,6±2,09	17,2±1,04 ¹	17,0±1,08 ¹	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	323±33,3	398±38,1 ²	367±16,7 ¹	314±9,5
Лептин, нг/мл	6,81±1,68	9,62±1,03 ¹	10,9±1,95 ¹	4,95±0,27
Инсулин, пмоль/л	91,6±11,06 ¹	99,4±9,05 ¹	90,5±5,63 ¹	66,2±3,31
Проинсулин, пмоль/л	3,30±1,00	5,68±0,80 ¹	6,33±1,44 ¹	2,96±0,29
С-пептид, нг/мл	1,85±0,24	2,54±0,21 ¹	2,08±0,21	1,84±0,14
Т ₃ , нг/мл	1,39±0,18	1,79±0,16	1,37±0,12 ²	1,64±0,13
Кортизол, нг/мл	181±35,0	167±11,6	189±18,5	173±15,6

Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерол, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности, ИА – индекс атерогенности Климова, ТГ – триациглицеролы, МК – мочевиная кислота, Т₃ – трийодтиронин. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P=0,1–0,05 по сравнению с контрольной группой.

У воинов-интернационалистов старше 40 лет выявлен комплекс нарушений, имеющих признаки МС (избыточная масса тела, гипергликемия, гиперурикемия), умеренной гипербилирубинемии и ГХ при повышенном содержании ХС ЛПВП. Описанные изменения обмена веществ развиваются при наличии увеличенной концентрации лептина, инсулина, проинсулина и С-пептида (возраст 40–50 лет). У воинов-интернационалистов с избыточной массой тела и ожирением выявлен однотипный кластер биохимических изменений: ГХ, гипергликемия, гипертриацилглицеролемиа, гиперурикемия и гипербилирубинемия на фоне повышенных концентраций лептина, проинсулина и при ожирении – С-пептида. При анализе результатов установлено, что у воинов-интернационалистов моложе 40 лет по сравнению с контрольной группой уже имеются некоторые нарушения обмена веществ и его регуляции, характеризующиеся статистически значимым увеличением уровня глюкозы, инсулина, тенденцией к увеличению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне избыточной массы тела.

Наиболее выраженные изменения, связанные с возрастом, коснулись показателей метаболических – значение индекса массы тела, концентраций общего холестерина и глюкозы; гормональных – уровня лептина, инсулина, проинсулина и С-пептида (рисунок 3.1).

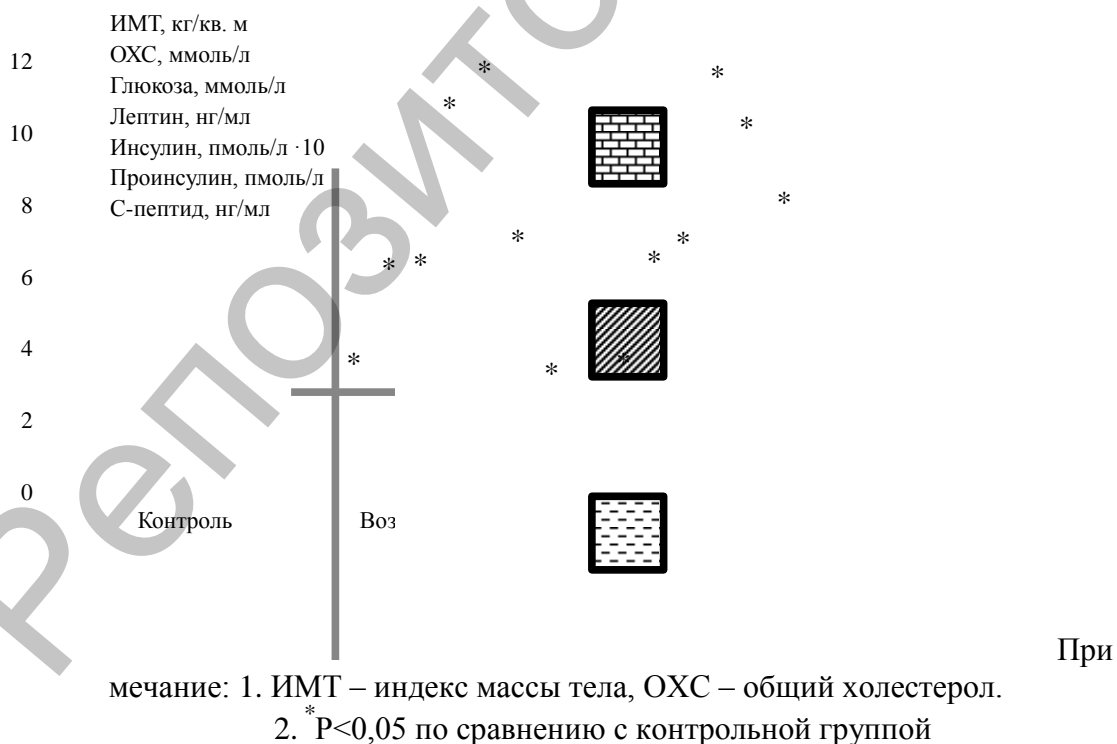


Рисунок 3.1 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от возраста.

У обследуемых лиц старше 40 лет выявлен комплекс нарушений, имеющих признаки МС (избыточная масса тела, гипергликемия, гиперурикемия, гипертриацилглицеролемиа), поражения печени (повышение уровня билирубина) и умеренной гиперхолестеролемии на фоне повышенного содержания ХС ЛПВП. Полученные данные совпадают с результатами исследований Степановой Н.А. [11, 337].

Описанные изменения обмена веществ развиваются при увеличенной концентрации лептина, инсулина, проинсулина и С-пептида (возраст 40–50 лет), что указывает на напряжение системы синтеза инсулина. Возможно, это своеобразная приспособительная реакция, связанная с развитием ИР. Следует отметить, что наиболее выраженные изменения отмечались в возрасте 40–50 лет.

Таблица 3.2 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от индекса массы тела ($M \pm m$)

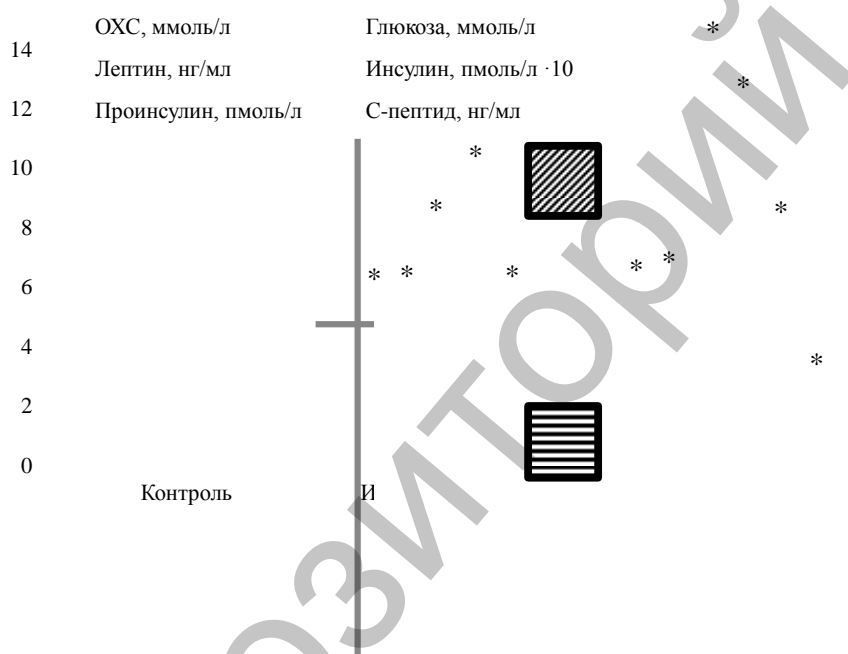
Показатели	ИМТ, кг/м ²			Контроль (n=23)
	<25 (n=12)	25–30 (n=23)	>30 (n=25)	
ИМТ, кг/м ²	23,9±0,35	27,7±0,36 ¹	33,3±0,41 ¹	24,3±0,11
ОХС, ммоль/л	5,41±0,22	5,62±0,13 ¹	5,79±0,30 ¹	4,93±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,10	1,43±0,10	1,48±0,13	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,33±0,22	3,37±0,19	3,45±0,25	3,00±0,15
ИА, у.е.	2,95±0,24	3,20±0,23	3,30±0,26	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,44±0,26	1,77±0,14 ¹	1,88±0,17 ¹	1,47±0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,45±0,15 ²	5,96±0,15 ¹	6,19±0,21 ¹	5,12±0,25
Билирубин, мкмоль/л	14,7±1,56	17,1±1,12 ¹	17,7±1,09 ¹	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	401±77,4	373±22,3 ¹	357±20,6 ²	314±9,5
Лептин, нг/мл	6,12±2,59 ²	7,43±0,98 ¹	13,3±1,13 ¹	4,95±0,27
Инсулин, пмоль/л	71,2±7,51	91,6±5,76 ¹	110±9,5 ¹	66,2±3,31
Проинсулин, пмоль/л	2,92±0,68	4,97±1,02 ¹	7,32±1,11 ¹	2,96±0,29
С-пептид, нг/мл	2,21±0,29	2,18±0,21	2,41±0,23 ¹	1,84±0,14
Т ₃ , нг/мл	1,61±0,23	1,46±0,12	1,71±0,18	1,64±0,13
Кортизол, нг/мл	193±25,3	162±16,5	182±14,1	173±15,5

Примечание: см. таблицу 3.1.

Известно, что увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию ИР [9]. Поэтому была произведена оценка

изменений метаболических и гормональных показателей в группах лиц с нормальной, избыточной массой тела и ожирением. Анализ полученных результатов представлен в таблице 3.2.

У воинов-интернационалистов, относящихся к подгруппе с нормальной массой тела, не выявлено значительных нарушений обмена веществ и его регуляции по сравнению с контрольной группой. Отмечена лишь тенденция к увеличению содержания глюкозы и лептина. В то же время у обследуемых лиц с избыточной массой тела и ожирением выявлены следующие изменения биохимических показателей сыворотки крови: гиперхолестеролемиа, гипергликемия, гипертриацилглицеролемиа, гиперурикемия и гипербилирубинемия на фоне повышенных концентраций лептина, проинсулина, инсулина и при ожирении – С-пептида (рисунок 3.2).



Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерол.
2. * $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.2 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от ИМТ.

Поскольку указанные изменения не являются экстремальными по величине (т.е. находятся на уровне верхней границы нормы), их можно рассматривать как приспособительные. В частности, не исключено, что в условиях развивающейся ИР мочевая кислота и билирубин выполняют антиоксидантные функции, результатом чего может быть слабая выраженность гиперхолестеролемии.

Учитывая, что холестерол является своеобразным отображением состояния метаболизма, поскольку синтезируется из основного метаболита общего пути катаболизма – ацетил-КоА, представляло интерес выявить изменение метаболических и гормональных показателей при изменении в сыворотке крови концентрации холестерола. Результаты такого анализа представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня общего холестерола ($M \pm m$)

Показатели	Холестерол, ммоль/л			Контроль (n=23)
	3,61–5,0 (n=15)	5,01–6,5 (n=36)	>6,5 (n=9)	
ОХС, ммоль/л	4,63±0,07	5,60±0,07 ¹	7,56±0,44 ¹	4,93±0,20
ИМТ, кг/м ²	29,1±1,22 ¹	29,2±0,61 ¹	29,7±1,68 ¹	24,3±0,11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,07	1,42±0,07 ²	1,92±0,30 ¹	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,62±0,10 ²	3,39±0,12 ²	4,75±0,47 ¹	3,00±0,15
ИА, у.е.	2,89±0,16	3,21±0,18	3,61±0,62	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,70±0,22	1,72±0,12 ²	1,95±0,32	1,47±0,18
Глюкоза, ммоль/л	6,15±0,22 ¹	5,95±0,13 ¹	5,66±0,43	5,12±0,25
Билирубин, мкмоль/л	16,1±1,72 ²	17,1±0,82 ¹	17,3±1,84 ¹	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	416±52,8 ¹	348±20,0	394±25,4 ¹	314±9,5
Лептин, нг/мл	8,97±0,94 ¹	10,4±1,20 ¹	7,55±1,04 ¹	4,95±0,27
Инсулин, пмоль/л	107±11,0 ¹	94,9±8,74 ¹	77,3±9,59	66,2±3,31
Проинсулин, пмоль/л	6,17±1,29 ¹	5,77±0,92 ¹	3,58±0,71	2,96±0,29
С-пептид, нг/мл	2,19±0,24	2,41±0,19 ¹	1,91±0,25	1,84±0,14
Т ₃ , нг/мл	1,66±0,17	1,59±0,14	1,47±0,22	1,64±0,13
Кортизол, нг/мл	206±17,5	157±11,7	203±33,5	173±15,5

Примечание: см. таблицу 3.1.

Оказалось, что при нормальном содержании холестерола в сыворотке крови сохраняется триада изменений: гипергликемия + (гиперлептинемия, гиперинсулинемия, гиперпроинсулинемия) + гиперурикемия. У обследуемых лиц с легкой гиперхолестеролемией регистрировались аналогичные изменения: гиперинсулинемия, повышение концентрации проинсулина и С-пептида на фоне гиперлептинемии и гипергликемии. У воинов-интернационалистов с высокой гиперхолестеролемией выявлено повышение ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, мочевой кислоты, билирубина на фоне повышенной концентрации лептина. Если

рассматривать выявленные изменения как этапы развития патологии, можно констатировать, что приспособительные реакции адаптационного плана проявляются при наличии легкой степени гиперхолестеремии. Во всех вариантах вышеприведенного анализа гормонально-метаболических отношений в сыворотке крови воинов-интернационалистов присутствует гипергликемия, возможно, как отражение ИР. Поэтому в дальнейшем был проведен анализ изменений метаболических и гормональных показателей при различном уровне глюкозы в сыворотке крови воинов-интернационалистов (таблица 3.4).

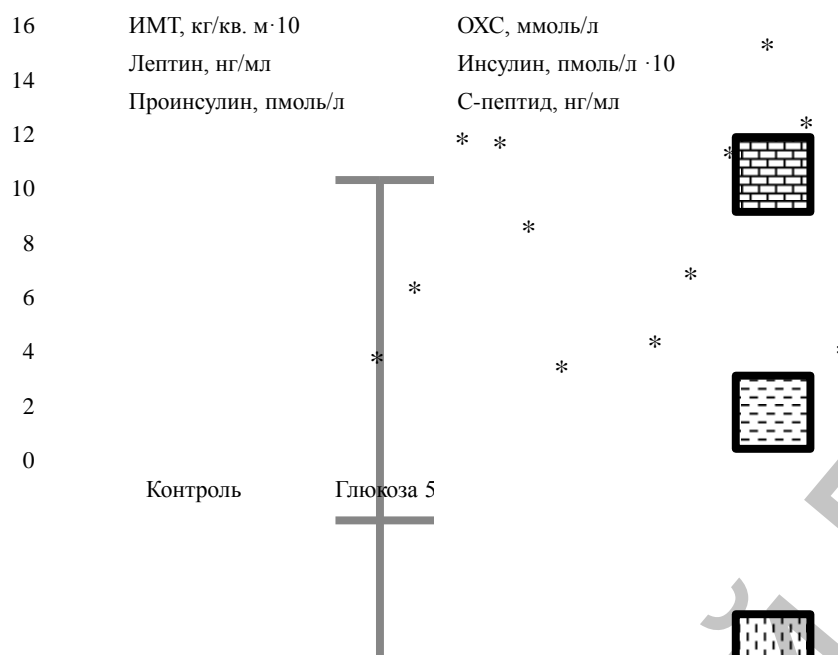
Таблица 3.4 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня глюкозы ($M \pm m$)

Показатели	Глюкоза, ммоль/л			Контроль (n=23)
	3,30–5,50 (n=17)	5,51–7,20 (n=38)	>7,2 (n=5)	
Глюкоза, ммоль/л	5,16±0,10	6,10±0,08 ¹	7,92±0,27 ¹	5,12±0,25
ИМТ, кг/м ²	27,0±0,95 ¹	29,8±0,62 ¹	32,8±1,43 ¹	24,3±0,11
ОХС, ммоль/л	6,02±0,38 ¹	5,49±0,13 ¹	5,62±0,25 ¹	4,93±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,52±0,11 ¹	1,37±0,07	1,78±0,56	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,86±0,32 ²	3,23±0,14	3,08±0,32	3,00±0,15
ИА, у.е.	3,18±0,30	3,24±0,18	2,88±0,62	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,41±0,13	1,92±0,14 ¹	1,66±0,38	1,47±0,18
Билирубин, мкмоль/л	14,9±1,09	17,2±0,88 ¹	21,8±2,64 ¹	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	348±29,8	375±23,9 ¹	409±72,8	314±9,5
Лептин, нг/мл	7,26±1,93	10,6±1,03 ¹	9,96±2,42 ¹	4,95±0,27
Инсулин, пмоль/л	71,4±4,05	100±8,1 ¹	138±23,8 ¹	66,2±3,31
Проинсулин, пмоль/л	2,77±0,53	6,22±0,85 ¹	9,80±2,99 ¹	2,96±0,29
С-пептид, нг/мл	1,89±0,28	2,42±0,16 ¹	2,58±0,39 ¹	1,84±0,14
Т ₃ , нг/мл	1,56±0,16	1,59±0,14	1,73±0,15	1,64±0,13
Кортизол, нг/мл	161±21,1	178±12,1	203±28,9	173±15,5

Примечание: см. таблицу 3.1.

Установлено, что при гипергликемии выявляется повышение концентрации лептина, инсулина, проинсулина и С-пептида в сочетании с увеличением уровня холестерина и билирубина.

С увеличением уровня глюкозы в сыворотке крови воинов-интернационалистов отмечены параллельное увеличение концентрации общего холестерина, повышение значения ИМТ на фоне повышения содержания гормональных показателей – лептина, инсулина, проинсулина и С-пептида (рисунок 3.3).



Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерол.
2. * $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.3 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня глюкозы.

Подытоживая материалы проведенного анализа, можно сделать заключение, что у воинов-интернационалистов старше 40 лет, при избыточной массе тела и ожирении, легкой гиперхолестеролемии и гипергликемии регистрируется однотипный кластер гормональных изменений, включающий одновременное повышение уровней лептина, инсулина, проинсулина и отчасти С-пептида. Концентрации трийодтиронина и кортизола в этих условиях закономерно не изменялись.

Полученные результаты побудили продолжить анализ с целью поиска совокупности показателей метаболизма, характерной для повышенной концентрации изучавшихся гормонов.

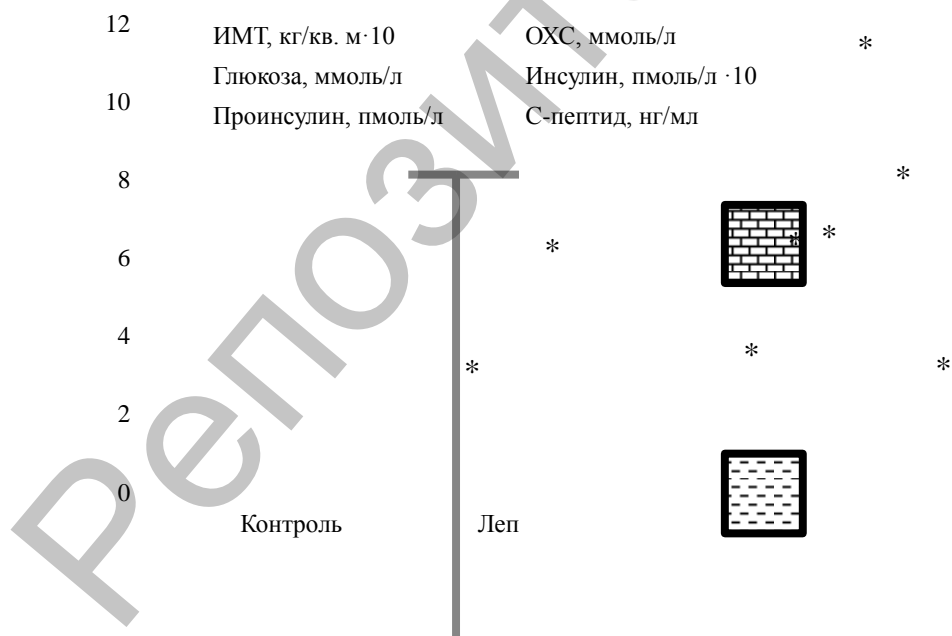
Изменение метаболических и гормональных показателей в группах лиц, отличающихся по концентрации лептина, в сыворотке крови воинов-интернационалистов представлено в таблице 3.5.

Из анализа материалов таблицы 3.5 следует, что при повышении концентрации лептина величины практически всех изучавшихся показателей обмена веществ и гормонов в сыворотке крови обследованных участников военных действий в Афганистане превышают контрольные значения. Не зависят от концентрации лептина только уровни трийодтиронина и кортизола. Наиболее ярко выраженные изменения в зависимости от концентрации лептина отмечены у показателей: значение ИМТ, уровней глюкозы, ОХС, концентраций инсулина, проинсулина и С-пептида (рисунок 3.4).

Таблица 3.5 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня лептина ($M \pm m$)

Показатели	Лептин, нг/мл		Контроль (n=23)
	≤ 5 (n=15)	$>5,0$ (n=45)	
Лептин, нг/мл	$2,73 \pm 0,30^1$	$11,9 \pm 0,95^1$	$4,95 \pm 0,27$
ИМТ, кг/м ²	$25,1 \pm 0,44^1$	$30,7 \pm 0,55^1$	$24,3 \pm 0,11$
ОХС, ммоль/л	$5,23 \pm 0,15$	$5,79 \pm 0,18^1$	$4,93 \pm 0,20$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,39 \pm 0,08^2$	$1,47 \pm 0,09^2$	$1,25 \pm 0,06$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,17 \pm 0,16$	$3,48 \pm 0,17^2$	$3,00 \pm 0,15$
ИА, у.е.	$2,91 \pm 0,20$	$3,29 \pm 0,18$	$2,94 \pm 0,16$
ТГ, ммоль/л	$1,48 \pm 0,23$	$1,84 \pm 0,11^1$	$1,47 \pm 0,18$
Глюкоза, ммоль/л	$5,63 \pm 0,19^1$	$6,06 \pm 0,13^1$	$5,12 \pm 0,25$
Билирубин, мкмоль/л	$16,2 \pm 1,82$	$17,1 \pm 0,75^1$	$13,0 \pm 0,76$
МК, мкмоль/л	$440 \pm 66,9^1$	$354 \pm 14,6^1$	$314 \pm 9,5$
Инсулин, пмоль/л	$74,2 \pm 9,20$	$102 \pm 7,3^1$	$66,2 \pm 3,31$
Проинсулин, пмоль/л	$2,72 \pm 0,85^2$	$6,48 \pm 0,78^1$	$2,96 \pm 0,29$
С-пептид, нг/мл	$1,91 \pm 0,23$	$2,41 \pm 0,16^1$	$1,84 \pm 0,14$
Т ₃ , нг/мл	$1,66 \pm 0,19$	$1,57 \pm 0,11$	$1,64 \pm 0,13$
Кортизол, нг/мл	$186 \pm 20,8$	$173 \pm 11,4$	$173 \pm 15,5$

Примечание: см. таблицу 3.1.



Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерол.
2. * $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.4 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня лептина.

В таблице 3.6 представлены данные анализа зависимости метаболических и гормональных показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов от концентрации инсулина.

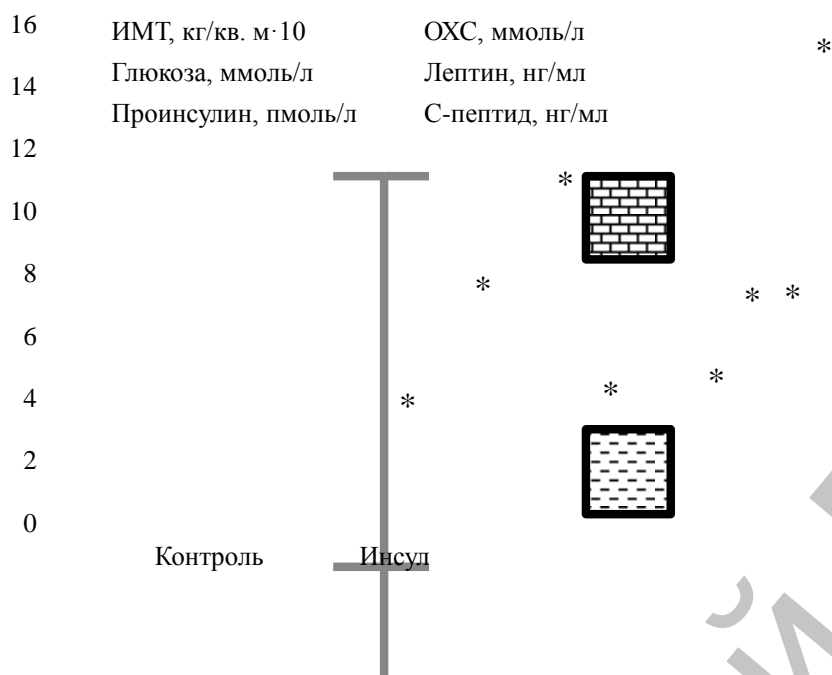
Таблица 3.6 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня инсулина ($M \pm m$)

Показатели	Инсулин, пмоль/л			Контроль (n=23)
	<110 (n=45)	110–165 (n=8)	>165 (n=7)	
Инсулин, пмоль/л	72,5±3,24	139±6,8 ¹	191±13,2 ¹	66,2±3,31
ИМТ, кг/м ²	28,7±0,62 ¹	30,1±1,40 ¹	30,9±1,22 ¹	24,3±0,11
ОХС, ммоль/л	5,72±0,18 ¹	5,22±0,25	5,66±0,28 ¹	4,93±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,49±0,08 ²	1,26±0,19	1,40±0,12	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,45±0,17 ²	3,14±0,18	3,35±0,33	3,00±0,15
ИА, у.е.	3,12±0,17	3,52±0,43	3,26±0,49	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,71±0,12	1,79±0,28	1,99±0,33 ¹	1,47±0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,89±0,13 ¹	6,21±0,29 ¹	6,05±0,35 ¹	5,12±0,25
Билирубин, мкмоль/л	16,40±0,83 ¹	18,3±1,99 ¹	19,43±1,62 ¹	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	371±22,9 ¹	404±56,6 ²	352±35,2	314±9,5
Лептин, нг/мл	8,92±0,97 ¹	10,0±2,60 ²	13,7±3,00 ¹	4,95±0,27
Проинсулин, пмоль/л	4,50±0,68	8,66±1,94 ¹	8,65±2,14 ¹	2,96±0,29
С-пептид, нг/мл	2,21±0,16	2,63±0,41 ¹	2,35±0,18 ¹	1,84±0,14
Т ₃ , нг/мл	1,60±0,12	1,59±0,21	1,50±0,22	1,64±0,13
Кортизол, нг/мл	171±11,3	191±18,94	192±41,7	176±15,6

Примечание: см. таблицу 3.1.

Видно, что повышение концентрации инсулина в сыворотке крови сопряжено с повышением индекса массы тела, уровней ТГ, глюкозы, билирубина, лептина, проинсулина и С-пептида. При повышении концентрации инсулина содержание трийодтиронина и кортизола не изменялось.

Однотипный кластер изменений показателей основных метаболитов сыворотки крови и гормонов отмечен при концентрациях инсулина 110–165 пмоль/л, >165 пмоль/л, что доказывает влияние повышенной концентрации инсулина на развитие признаков метаболического синдрома (рисунок 3.5).



Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерол.
2. *P<0,05 по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.5 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня инсулина.

Для дальнейшего анализа произведена оценка изменений метаболических и гормональных показателей в группах лиц с различной концентрацией проинсулина в сыворотке крови, которое представлено в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня проинсулина ($M \pm m$)

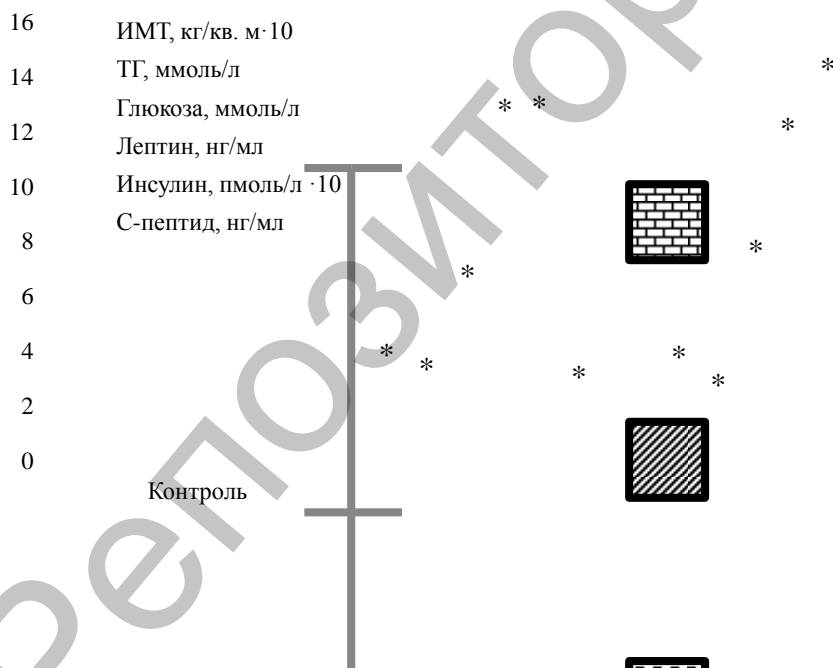
Показатели	Проинсулин, пмоль/л			Контроль (n=23)
	<5,0 (n=34)	5,0–9,0 (n=14)	>9,0 (n=12)	
Проинсулин, пмоль/л	2,00±0,23 ²	7,33±0,20 ¹	13,5±1,28 ¹	2,96±0,29
ИМТ, кг/м ²	28,1±0,74 ¹	30,8±1,04 ¹	30,9±0,70 ¹	24,3±0,11
ОХС, ммоль/л	5,85±0,18 ¹	5,37±0,38	5,43±0,17	4,93±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,53±0,11 ¹	1,36±0,11	1,31±0,08	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,61±0,17 ¹	2,99±0,32	3,27±0,20	3,00±0,15
ИА, у.е.	3,17±0,21	3,13±0,27	3,33±0,31 ¹	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,52±0,12	2,22±0,22 ¹	1,85±0,25 ¹	1,47±0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,68±0,15 ¹	5,93±0,11 ¹	6,76±0,22 ¹	5,12±0,25

Окончание таблицы 3.7

Показатели	Проинсулин, пмоль/л			Контроль (n=23)
	<5,0 (n=34)	5,0–9,0 (n=14)	>9,0 (n=12)	
Билирубин, мкмоль/л	16,8±1,05 ¹	14,7±0,78	19,6±1,41 ¹	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	353±18,4 ²	402±59,7 ²	399±36,4 ¹	314±9,5
Лептин, нг/мл	8,38±1,12 ²	11,4±2,03 ¹	11,0±1,85 ¹	4,95±0,27
Инсулин, пмоль/л	79,5±5,98	111±14,1 ¹	121±16,7 ¹	66,2±3,31
С-пептид, нг/мл	2,17±0,17	2,19±0,17 ¹	2,71±0,35 ¹	1,80±0,12
T ₃ , нг/мл	1,65±0,15	1,57±0,17	1,43±0,13	1,64±0,13
Кортизол, нг/мл	190±14,8	156±11,8	162±21,8	173±15,5

Примечание: см. таблицу 3.1.

Полученные закономерности изменений показателей от концентрации инсулина подтверждаются при определении их зависимости от уровня проинсулина, который прямо пропорционально соотносится с ИМТ, концентрацией глюкозы и триацилглицеролов и уровнем гормонов – лептина, инсулина и С-пептида (рисунок 3.6).



Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерол.
2. *P<0,05 по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.6 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня проинсулина.

Из анализа материалов таблицы 3.7 следует, что повышение концентрации проинсулина в сыворотке крови сопряжено с повышением ИМТ, уровней ТГ, глюкозы, мочевой кислоты, лептина, инсулина и С-пептида, нормализацией ХС ЛПВП. Содержание трийодтиронина и кортизола не изменялось. Данные таблицы 3.7 согласуются с зафиксированными изменениями, представленными в таблице 3.6.

Итак, обращает на себя внимание тот факт, что содержание трийодтиронина и кортизола достоверно не изменялось практически во всех группах обследованных воинов-интернационалистов по сравнению с контролем. Поэтому казалось важным установить наличие изменений биохимических показателей при различных концентрациях этих гормонов в кровеносном русле воинов-интернационалистов.

Зависимость метаболических и гормональных показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов при их ранжировании по уровню трийодтиронина представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня трийодтиронина ($M \pm m$)

Показатели	Трийодтиронин, нг/мл			Контроль (n=23)
	<1,77 (n=41)	1,78–2,43 (n=13)	>2,43 (n=6)	
Т ₃ , нг/мл	1,21±0,05 ¹	2,05±0,04 ¹	3,17±0,41 ¹	1,64±0,13
ИМТ, кг/м ²	29,1±0,63 ¹	30,0±1,11 ¹	28,8±2,13 ²	24,3±0,11
ОХС, ммоль/л	5,62±0,16 ¹	5,89±0,37 ¹	5,36±0,29	4,93±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,50±0,09 ²	1,29±0,06	1,42±0,21	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,39±0,15 ²	3,64±0,37 ²	2,95±0,28	3,00±0,15
ИА, у.е.	3,08±0,18	3,61±0,28 ²	3,08±0,50	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,59±0,12	2,07±0,21 ¹	2,16±0,34 ¹	1,47±0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,91±0,14 ¹	6,20±0,28 ¹	5,72±0,11 ¹	5,12±0,25
Билирубин, мкмоль/л	15,9±0,72 ¹	19,9±1,70 ¹	18,1±3,03	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	366±13,8 ¹	424±93,7	325±45,0	314±9,5
Лептин, нг/мл	9,86±1,16 ¹	9,07±1,05 ¹	9,24±3,46	4,95±0,27
Инсулин, пмоль/л	93,1±7,89 ¹	108±12,5 ¹	83,0±11,1	66,2±3,31
Проинсулин, пмоль/л	5,86±0,80 ¹	5,81±1,49 ²	2,81±1,36	2,96±0,29
С-пептид, нг/мл	2,19±0,18 ²	2,45±0,20 ¹	2,54±0,48 ¹	1,84±0,14
Кортизол, нг/мл	165±12,1	203±18,9	195±36,0	173±15,5

Примечание: см. таблицу 3.1.

Установлено, что при сниженной концентрации трийодтирони- на повышены концентрации общего холестерина, холестерина липо- протеинов высокой плотности, глюкозы, билирубина, а также лепти- на, проинсулина и инсулина. При концентрации трийодтиронина вы- ше нормы отмечается нормализация гормональных показателей сыво- ротки крови, за исключением уровня С-пептида, но сохраняются по- вышенные уровни глюкозы и триацилглицеролов.

Зависимость метаболических и гормональных показателей сы- воротки крови воинов-интернационалистов при их ранжировании по уровню кортизола представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Изменения гормональных и метаболических показате- лей сыворотки крови воинов-интернационалистов в зависимости от уровня кортизола ($M \pm m$)

Показатели	Кортизол, нг/мл		Контроль (n=23)
	50–230 (n=44)	>230 (n=14)	
Кортизол, нг/мл	143±6,6 ¹	288±13,8 ¹	173±15,5
ИМТ, кг/м ²	29,1±0,54 ¹	29,8±1,43 ¹	24,3±0,11
ОХС, ммоль/л	5,67±0,16 ¹	5,58±0,29 ²	4,93±0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,06	1,61±0,11 ¹	1,25±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,45±0,16 ¹	3,23±0,22	3,00±0,15
ИА, у.е.	3,27±0,16	2,94±0,37	2,94±0,16
ТГ, ммоль/л	1,79±0,11 ¹	1,61±0,25	1,47±0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,94±0,11 ¹	6,02±0,33 ¹	5,12±0,25
Билирубин, мкмоль/л	16,6±0,76 ¹	18,1±1,77 ¹	13,0±0,76
МК, мкмоль/л	371±24,6 ¹	379±23,4 ¹	314±9,5
Лептин, нг/мл	9,92±1,03 ¹	8,67±1,69 ¹	4,95±0,27
Инсулин, пмоль/л	94,6±7,16 ¹	97,7±12,16 ¹	66,2±3,31
Проинсулин, пмоль/л	5,92±0,75 ¹	4,30±1,32 ¹	2,96±0,29
С-пептид, нг/мл	2,15±0,14 ²	2,71±0,32 ¹	1,84±0,14
T ₃ , нг/мл	1,54±0,11	1,77±0,21	1,64±0,13

Примечание: см. таблицу 3.1.

Как следует из данных этой таблицы, независимо от concentra- ции кортизола в сыворотке крови воинов-интернационалистов отме- чалось повышение концентрации глюкозы, билирубина, мочевой ки- слоты, лептина, проинсулина и инсулина, при увеличении concentra- ции кортизола – холестерина липопротеинов высокой плотности и С- пептида.

Таким образом, повышение концентрации инсулина и проинсулина в сыворотке крови воинов-интернационалистов сопряжено с увеличением индекса массы тела, уровней ТГ, глюкозы, билирубина, лептина, проинсулина и С-пептида. При сниженной концентрации Т₃ в крови воинов-интернационалистов повышены концентрации ОХС, ХС ЛПВП, глюкозы, билирубина, а также лептина, инсулина и проинсулина. Итак, у воинов-интернационалистов старше 40 лет при избыточной массе тела и ожирении, легкой гиперхолестеролемии и гипергликемии регистрируется однотипный кластер гормональных изменений, включающий одновременное повышение уровней лептина, инсулина, проинсулина и отчасти С-пептида.

Итак, анализ материалов таблиц 3.5–3.9 показал, что при исследовании сыворотки крови воинов-интернационалистов не выявлено определенной зависимости в изменении показателей метаболизма, характерной для повышенной концентрации комплекса лептин + инсулин. Поэтому была предпринята попытка оценить выявленные изменения с помощью формализованных биохимических коэффициентов.

3.2 Биохимические коэффициенты для характеристики гормонально-метаболических особенностей обмена веществ у воинов-интернационалистов

В таблицах 3.10–3.12 приведены значения биохимических коэффициентов, характеризующих гормонально-метаболические взаимоотношения у воинов-интернационалистов.

Как следует из данных таблиц 3.10–3.12, при анализе групп в целом не отмечено изменений значений 1, 5, 6, 8 и 9 коэффициентов по сравнению с контрольной группой и выявлено увеличение значений 2, 3, 4 и 7 коэффициентов.

При оценке изменений гормонально-метаболических коэффициентов при ранжировании изучаемых показателей на подгруппы установлено, что значения коэффициентов 2, 3, 4, 8 статистически значимо увеличиваются у лиц старше 40 лет, а коэффициента 7 – во всех возрастных группах. Отмечены статистически значимые изменения коэффициентов 2, 3, 4, 8 у лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²), коэффициента 7 – у лиц с избыточной массой тела (ИМТ > 25–30 кг/м²) и ожирением. При умеренной гиперхолестеролемии зафиксированы статистически значимые изменения коэффициентов 2, 3, 4 и 7.

Увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови воинов-интернационалистов выше 5,5 ммоль/л сопровождается повышением значений коэффициентов 1, 7 и 8. Независимо от концентрации лептина увеличиваются значения коэффициентов 2, 3, 4 и 7. При увеличении концентрации инсулина выше нормы отмечено изменение ко-

эффицентов 2, 3, 4; величина коэффициента 7 увеличивается во всех группах, независимо от уровня инсулина. Увеличение коэффициентов 2, 3, 4, 7 и 8 выявлено у лиц с нормальным и высоким уровнем проинсулина.

Таблица 3.10 – Величины метаболических коэффициентов воинов-интернационалистов в зависимости от различных параметров ($M \pm m$)

Группа	Коэффициент		
	1	5	6
Контроль	4,30±0,32	0,86±0,014	3,03±0,16
Воины-интернационалисты	4,50±0,18	0,86±0,014	3,19±0,15
Возраст, лет			
<40	4,54±0,32	0,87±0,018	3,84±0,46
40–50	4,46±0,27	0,84±0,010	3,13±0,20
>50	4,53±0,30	0,88±0,012	3,01±0,23
ИМТ, кг/м ²			
<25	4,03±0,29	0,88±0,025	2,95±0,24
25–30	4,45±0,25	0,85±0,012	3,20±0,23
>30	4,76±0,33	0,85±0,013	3,30±0,26
Общий холестерол, ммоль/л			
3,61–5,0	5,22±0,34 ²	0,83±0,022	2,89±0,16
5, 01–6,5	4,49±0,21	0,86±0,010	3,21±0,18
>6,5	5,31±0,37	0,88±0,017	3,61±0,62
Глюкоза, ммоль/л			
3,30–5,50	3,60±0,25 ²	0,89±0,006 ¹	3,18±0,30
5,51–7,20	4,74±0,19 ¹	0,84±0,012	3,24±0,18
>7, 2	5,68±0,66 ¹	0,85±0,041	2,88±0,62
Инсулин, пмоль/л			
<110	4,19±0,17	0,86±0,010	3,12±0,17
110–165	5,89±0,70 ²	0,84±0,026	3,52±0,43
>165	4,87±0,33 ²	0,84±0,026	3,26±0,49
Проинсулин, пмоль/л			
<5,0	4,05±0,19	0,88±0,008	3,17±0,21
5,0–9,0	4,80±0,42	0,80±0,021	3,13±0,27
>9,0	5,42±0,42 ¹	0,84±0,021	3,33±0,31
Лептин, нг/мл			
≤5	4,28±0,31	0,87±0,022	2,91±0,20
>5	4,57±0,21	0,85±0,009	3,29±0,18
Трийодтиронин, нг/мл			
<1,77	4,37±0,22	0,87±0,009	3,08±0,18
1,78–2,43	4,91±0,32	0,83±0,023	3,21±0,28
>2,43	4,45±0,63	0,81±0,031	3,08±0,50

Окончание таблицы 3.10

Кортизол, нг/мл			
50–230	4,56±0,20	0,85±0,010	3,26±0,16
>230	4,27±0,41	0,87±0,018	2,94±0,37

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P = 0,1–0,05; по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3.11 – Величины гормонально-метаболических коэффициентов воинов-интернационалистов в зависимости от различных параметров ($M \pm m$)

Группа	Коэффициент		
	3	4	7
Контроль	0,08±0,010	0,15±0,019	0,86±0,081
Воины-интернационалисты	0,22±0,05 ¹	0,38±0,09 ¹	1,43±0,018 ¹
Возраст, лет			
<40	0,13±0,032	0,19±0,038	1,29±0,02 ¹
40–50	0,21±0,060 ²	0,40±0,132 ¹	1,47±0,16 ¹
>50	0,27±0,128 ¹	0,43±0,158 ¹	1,45±0,21 ¹
ИМТ, кг/м ²			
<25	0,27±0,217	0,34±0,261	0,98±0,129
25–30	0,19±0,078	0,36±0,174 ²	1,40±0,19 ¹
>30	0,22±0,028 ¹	0,42±0,058 ¹	1,69±0,17 ¹
Общий холестерол, ммоль/л			
3,61–5,0	0,12±0,027	0,29±0,073	1,67±0,21 ¹
5,01–6,5	0,28±0,086 ¹	0,48±0,139 ¹	1,44±0,15 ¹
>6,5	0,15±0,041	0,15±0,032	1,03±0,10
Глюкоза, ммоль/л			
3,30–5,50	0,26±0,152	0,31±0,183	0,88±0,075
5,51–7,20	0,21±0,050 ¹	0,42±0,109 ¹	1,53±0,13 ¹
>7,2	0,13±0,059	0,34±0,159	2,63±0,43 ¹
Инсулин, пмоль/л			
<110	0,23±0,070 ²	0,38±0,113 ²	1,03±0,05 ¹
110–165	0,16±0,049	0,35±0,113 ²	2,30±0,24 ¹
>165	0,22±0,048 ¹	0,44±0,097 ¹	3,09±0,19 ¹
Проинсулин, пмоль/л			
<5,0	0,20±0,078	0,29±0,096	1,14±0,11
5,0–9,0	0,18±0,030 ¹	0,35±0,061 ¹	1,64±0,22 ¹
>9,0	0,32±0,145 ¹	0,68±0,326 ¹	2,04±0,29 ¹
Лептин, нг/мл			
≤5	0,04±0,007 ¹	0,08±0,012 ¹	1,29±0,18 ¹
>5	0,28±0,068 ¹	0,48±0,111 ¹	1,56±0,13 ¹

Окончание таблицы 3.11

Трийодтиронин, нг/мл			
<1,77	0,25±0,076 ¹	0,43±0,123 ¹	1,38±0,13 ¹
1,78–2,43	0,14±0,025 ¹	0,23±0,033 ¹	1,73±0,27 ¹
>2,43	0,18±0,096	0,35±0,181	1,18±0,16 ²
Кортизол, нг/мл			
50–230	0,17±0,020 ¹	0,30±0,038 ¹	1,44±0,13 ¹
>230	0,08±0,027	0,15±0,047	1,49±0,24 ¹

Примечание: см. таблицу 3.1.

Таблица 3.12 – Величины гормональных коэффициентов воинов-интернационалистов в зависимости от различных параметров ($M \pm m$)

Группа	Коэффициент		
	2	8	9
Контроль	0,03±0,004	4,34±0,49	1,13±0,123
Воины-интернационалисты	0,08±0,019 ¹	5,78±0,81	1,11±0,13
Возраст, лет			
<40	0,04±0,007	3,26±0,71	1,01±0,20
40–50	0,08±0,023 ¹	5,98±0,82 ²	1,29±0,21
>50	0,10±0,043 ²	7,61±2,01 ¹	0,90±0,177 ²
ИМТ, кг/м ²			
<25	0,09±0,073	4,35±0,98	1,11±0,29
25–30	0,07±0,030 ²	5,43±0,92	1,06±0,12
>30	0,08±0,010 ¹	8,15±1,68 ¹	1,17±0,26
Общий холестерол, ммоль/л			
3,61–5,0	0,05±0,013	5,43±0,98	0,87±0,098 ²
5,01–6,5	0,10±0,030 ¹	6,52±1,30	1,29±0,20
>6,5	0,05±0,003 ¹	4,89±0,92	0,85±0,134
Глюкоза, ммоль/л			
3,30–5,50	0,09±0,051	3,80±0,65	1,21±0,21
5,51–7,20	0,08±0,018 ¹	7,07±1,20 ¹	1,10±0,18
>7,2	0,06±0,021	7,61±1,75 ¹	0,93±0,16
Инсулин, пмоль/л			
<110	0,06±0,024	6,52±1,09 ²	1,19±0,17
110–165	0,05±0,014	5,98±1,14	0,84±0,079
>165	0,09±0,021 ¹	4,35±0,98	0,99±0,246
Проинсулин, пмоль/л			
<5,0	0,07±0,026	2,72±0,39 ¹	1,16±0,22
5,0–9,0	0,07±0,011 ¹	7,61±0,82 ¹	1,05±0,11
>9,0	0,12±0,055 ¹	14,1±2,67 ¹	1,06±0,16

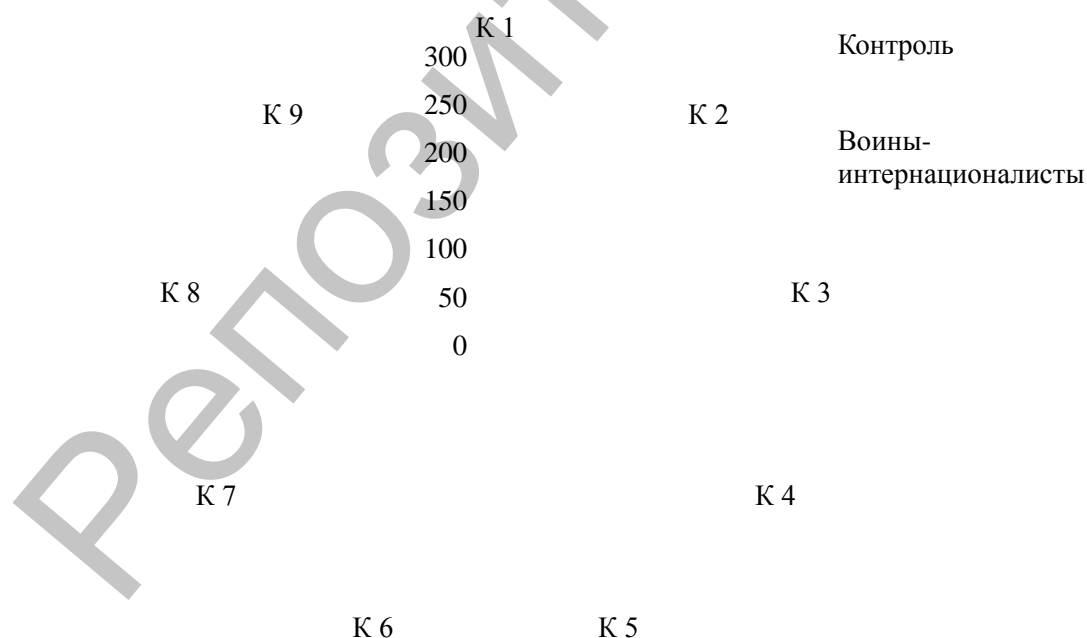
Окончание таблицы 3.12

Лептин, нг/мл			
≤5	0,02±0,003 ¹	3,26±0,87	1,02±0,13
>5	0,10±0,024 ¹	7,07±1,03	1,15±0,17
Трийодтиронин, нг/мл			
<1,77	0,09±0,026 ¹	7,07±1,09 ¹	0,95±0,107
1,78–2,43	0,05±0,008 ²	5,43±1,14	1,10±0,090
>2,43	0,07±0,033	3,26±1,96	2,32±0,097
Кортизол, нг/мл			
50–230	0,06±0,007 ¹	6,52±1,03 ¹	1,18±0,15
>230	0,03±0,007	4,35±0,92	0,64±0,082 ¹

Примечание: см. таблицу 3.1.

При уменьшении концентрации $T_3 < 1,77$ нг/мл статистически значимо уменьшаются значения коэффициентов 2 и 8; $< 2,43$ нг/мл – коэффициентов 3, 4 и 7, что свидетельствует о роли гипотиреоидного состояния в развитии ИР. При концентрации кортизола 50–230 нг/мл статистически значимыми являются изменения величин коэффициентов 2, 3, 4, 7 и 8.

Таким образом, наиболее информативными биохимическими коэффициентами, характеризующими гормонально-метаболические изменения показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов при развитии ИР, являются коэффициенты 2, 3, 4, 7 и 8 (рисунок 3.7).



Примечание: К – коэффициент

Рисунок 3.7 – Изменения значений биохимических коэффициентов у воинов-интернационалистов.

В таблице 3.13 представлены результаты оценки степени корреляционной связи биохимических коэффициентов и гормонально-метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов.

Анализ корреляционных связей показал, что 1, 2, 3, 4, 7 и 8 коэффициенты имеют положительную корреляционную связь средней силы с уровнем инсулина, ТГ и проинсулина.

Таблица 3.13 – Корреляционные связи биохимических коэффициентов и гормонально-метаболических показателей сыворотки крови воинов-интернационалистов

Коэффициент	Показатель	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, P
1	ОХС	$r = -0,31$	$P = 0,048$
	ТГ	$r_s = 0,28$	$P = 0,028$
	Инсулин	$r_s = 0,46$	$P = 0,0001$
	ИА	$r_s = 0,65$	$P = 0,000001$
	Лептин	$r_s = 0,35$	$P = 0,045$
	Проинсулин	$r_s = 0,29$	$P = 0,022$
	С-пептид	$r_s = 0,25$	$P = 0,049$
2	ИМТ	$r_s = 0,57$	$P = 0,000002$
	ТГ	$r_s = 0,34$	$P = 0,007$
	Инсулин	$r_s = 0,28$	$P = 0,030$
	Проинсулин	$r_s = 0,30$	$P = 0,019$
3	ИМТ	$r_s = 0,47$	$P = 0,0001$
	ТГ	$r_s = 0,33$	$P = 0,011$
	ЛПНП	$r_s = 0,33$	$P = 0,010$
	ИА	$r_s = 0,54$	$P = 0,0001$
	Инсулин	$r_s = 0,28$	$P = 0,011$
	Проинсулин	$r_s = 0,27$	$P = 0,037$
4	ИМТ	$r_s = 0,53$	$P = 0,00001$
	ТГ	$r_s = 0,35$	$P = 0,006$
	ИА	$r_s = 0,41$	$P = 0,001$
	Инсулин	$r_s = 0,36$	$P = 0,004$
	Проинсулин	$r_s = 0,35$	$P = 0,005$
5	ИМТ	$r_s = -0,28$	$P = 0,028$
	ХС ЛПНП	$r_s = 0,39$	$P = 0,001$
	Глюкоза	$r_s = -0,35$	$P = 0,005$
	Инсулин	$r_s = -0,30$	$P = 0,018$
	Проинсулин	$r_s = -0,31$	$P = 0,017$
	Лептин	$r_s = -0,30$	$P = 0,020$

6	ТГ	$r_s = 0,32$	$P = 0,012$
	Инсулин	$r_s = 0,25$	$P = 0,050$
	ХС ЛПНП	$r = 0,79$	$P = 0,00001$
7	ИМТ	$r_s = 0,46$	$P = 0,0002$
	ХС ЛПВП	$r_s = -0,35$	$P = 0,005$
	ТГ	$r_s = 0,30$	$P = 0,018$
	Проинсулин	$r_s = 0,45$	$P = 0,0003$
	Лептин	$r_s = 0,39$	$P = 0,0018$
	С-пептид	$r_s = 0,37$	$P = 0,003$
8	Глюкоза	$r_s = 0,27$	$P = 0,034$

Примечание: см. таблицу 3.1.

Величина ИМТ положительно коррелирует с коэффициентами 2, 3, 4 и 7; уровни лептина и С-пептида – с 1 и 7 коэффициентами, глюкозы – с коэффициентом 8; значение ИМТ, уровни глюкозы, инсулина, проинсулина и лептина отрицательно коррелируют с коэффициентом 5. Показатели, отражающие атерогенные изменения в сыворотке крови, – ХС ЛПНП и индекс атерогенности положительно коррелируют с коэффициентами 1, 3, 4 и 5; ХС ЛПВП – отрицательно с коэффициентом 7. Степень выявленных корреляционных связей была средней силы.

3.3 Особенности регуляции метаболизма у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС

Изменение метаболических и гормональных показателей в зависимости от возраста ликвидаторов представлено в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от возраста ($M \pm m$)

Показатель	Возраст, лет			Контроль (n=25)
	<40 (n=25)	40–50 (n=81)	>50 (n=45)	
ИМТ, кг/м ²	24,7±0,88	26,5±0,47 ¹	27,3±0,49 ¹	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,47±0,18	5,25±0,14 ¹	5,56±0,20	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,08 ²	1,02±0,06 ¹	0,95±0,07 ¹	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,78±0,17	3,60±0,13 ²	3,93±0,20	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,28±0,53 ¹	5,20±0,35 ¹	5,46±0,34 ¹	4,01±0,27

Окончание таблицы 3.14

ТГ, ммоль/л	1,43±0,10	1,39±0,06	1,44±0,07	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	4,96±0,20	5,09±0,15	5,82±0,32 ¹	4,74±0,13
Билирубин, мкмоль/л	15,7±1,99	14,7±0,85 ²	13,2±0,86 ¹	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	294±11,9 ²	289±8,8 ¹	275±15,3	265±6,8
Лептин, нг/мл	17,4±2,52 ¹	16,1±1,21 ¹	17,1±1,72 ¹	12,1±0,75
Инсулин, пмоль/л	87,6±5,21 ¹	92,0±4,82 ¹	101±5,69 ¹	67,7±4,51
Проинсулин, пмоль/л	8,77±1,35 ¹	6,14±0,53 ¹	6,38±0,75 ¹	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,21±0,08	1,11±0,05	1,16±0,08	1,14±0,02
T ₃ , нг/мл	1,69±0,13	1,63±0,05	1,78±0,11	1,72±0,11
Кортизол, нг/мл	146±15,4	174±9,1	209±13,8	179±13,6

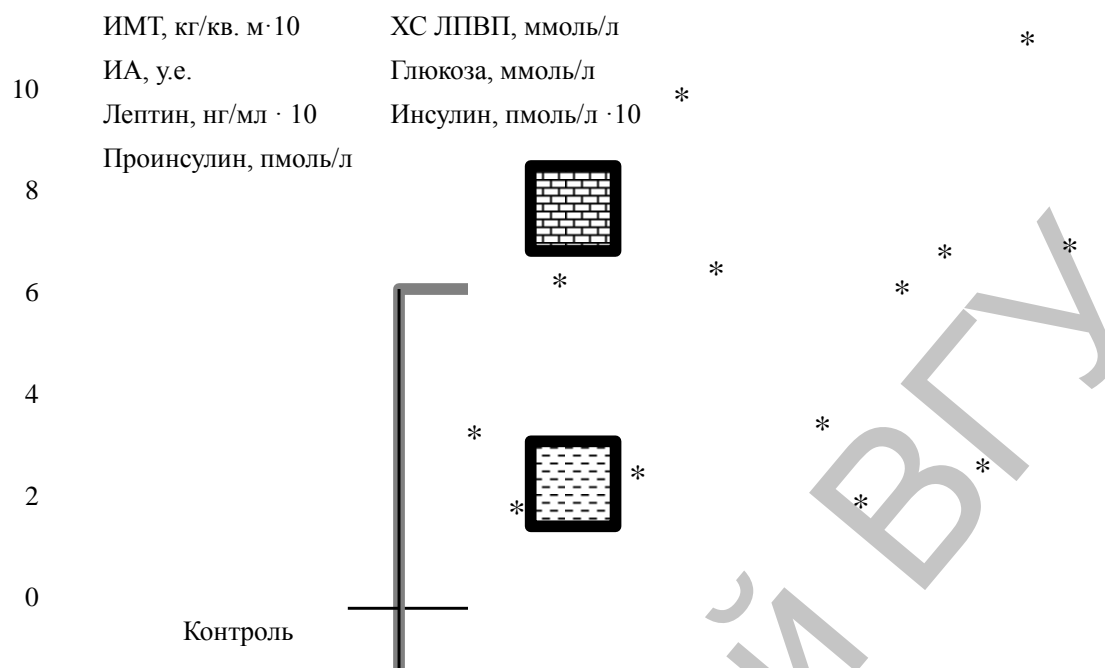
Примечание: см. таблицу 3.1.

Ранее было показано, что у ликвидаторов выявлена тенденция к росту заболеваемости ишемической болезнью сердца и состояний организма, связанных с нарушениями обмена веществ: ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания печени и щитовидной железы [9]. Поэтому представлял интерес вопрос изменений гормональных и метаболических показателей у данной категории лиц в сравнении с воинами-интернационалистами.

Учитывая, что контрольная группа формировалась из практически здоровых ликвидаторов, значения некоторых лабораторных показателей находились в пограничных зонах значений нормы (например, ХС ЛПВП, ОХС, ХС ЛПНП, ИА, лептин).

Установлено, что независимо от возраста у всех ликвидаторов в сыворотке крови повышено содержание проинсулина, инсулина и лептина и снижено содержание ХС ЛПВП. У ликвидаторов старше 50 лет проявляется гипергликемия на фоне некоторого уменьшения концентрации билирубина, а старше 40 лет – увеличение ИМТ.

Наиболее выраженные изменения показателей основных метаболитов и гормонов в крови отмечены в возрасте 40–50 лет и старше 50-ти лет. Изменения метаболических показателей происходят по атерогенному типу и сопряжены с увеличением концентрации гормонов – лептина, инсулина и проинсулина (рисунок 3.8).



Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ИА – индекс атерогенности Климова.
2. *P<0,05 по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.8 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от возраста.

Следовательно, после 50 лет имеются биохимические предпосылки для развития клинических форм атеросклероза, ИР и сниженного антиоксидантного потенциала крови.

Изменения метаболических и гормональных показателей в зависимости от величины ИМТ ликвидаторов представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) ($M \pm m$)

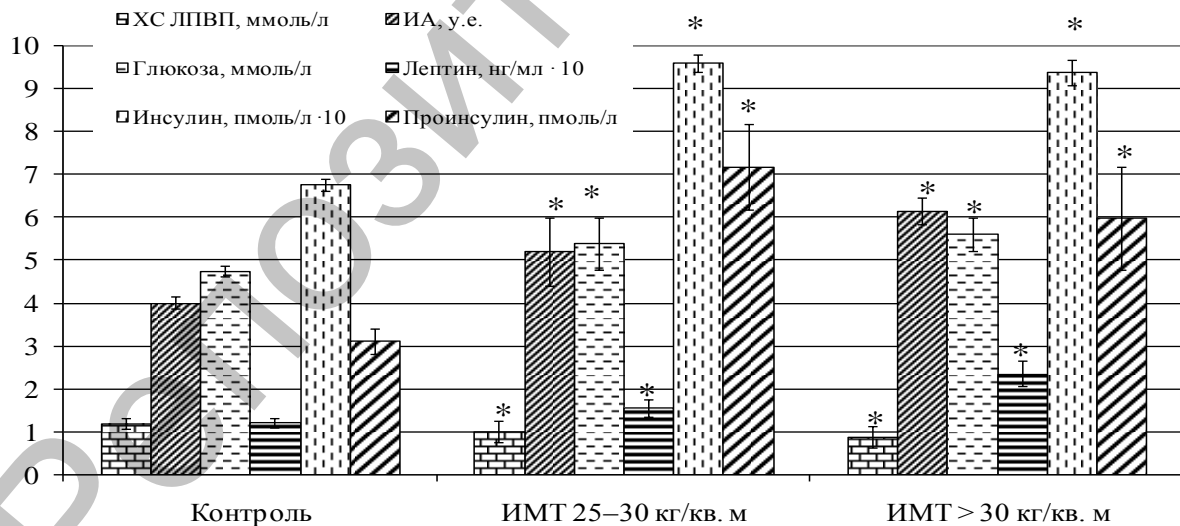
Показатель	ИМТ, кг/м ²			Контроль (n=25)
	<25 (n=56)	25–30 (n=69)	>30 (n=26)	
ИМТ, кг/м ²	22,5±0,32 ¹	27,4±0,16 ¹	32,5±0,47 ¹	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,36±0,16	5,37±0,16	5,42±0,19	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,07	1,00±0,06 ¹	0,88±0,10 ¹	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,63±0,16	3,79±0,15	3,76±0,21	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,02±0,39 ¹	5,20±0,33 ¹	6,15±0,59 ¹	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,39±0,06	1,39±0,05	1,55±0,13 ²	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,18 ²	5,39±0,23 ¹	5,61±0,29 ¹	4,74±0,13

Билирубин, мкмоль/л	15,0±1,12	14,3±0,89 ²	13,4±1,13 ¹	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	273±10,4	299±8,8 ¹	284±19,6 ²	265±6,8
Лептин, нг/мл	14,6±1,50	15,6±1,09 ¹	23,5±2,58 ¹	12,1±0,75
Инсулин, пмоль/л	91,1±4,27 ¹	96,0±5,76 ¹	93,8±5,45 ¹	67,7±4,51
Кортизол, нг/мл	192±11,4	181±10,4	155±18,0	179±13,6
Проинсулин, пмоль/л	6,14±0,72 ¹	7,19±0,64 ¹	5,98±0,88 ¹	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,10±0,07	1,23±0,06	1,00±0,07 ²	1,14±0,02
T ₃ , нг/мл	1,66±0,08	1,71±0,07	1,65±0,10	1,72±0,11
Кортизол, нг/мл	192±11,4	181±10,4	155±18,0	179±13,6

Примечание: см. таблицу 3.1.

Независимо от массы тела у всех обследованных ликвидаторов синхронно повышены значения индекса атерогенности, уровни инсулина и проинсулина, а у ликвидаторов с избыточной массой тела и ожирением, кроме того, увеличено содержание глюкозы и лептина на фоне гипоальфахолестеролемии. Поэтому можно полагать, что с увеличением массы тела у ликвидаторов создаются условия для развития МС.

Более выраженные изменения вышеперечисленных показателей отмечаются при значениях массы тела 25 кг/м² и выше, что свидетельствует о неблагоприятном воздействии избыточной массы тела на развитие признаков метаболического синдрома (рисунок 3.9).



Примечание: 1. ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ИА – индекс атерогенности Климова.

2. *P<0,05 по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.9 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от ИМТ.

Зависимость метаболических и гормональных показателей от концентрации холестерина в сыворотке крови ликвидаторов представлена в таблице 3.16.

При нормальных значениях холестерина в сыворотке крови ликвидаторов зарегистрировано повышение величины индекса атерогенности за счет уменьшенной концентрации ХС ЛПВП. Эти изменения наблюдались при синхронном повышении в сыворотке крови уровней лептина, инсулина и проинсулина. Такие изменения гормональной регуляции метаболизма сохранились и при легкой гиперхолестеролемии. Однако у этой группы обследованных появилось новое качество – гипергликемия, что может свидетельствовать о развитии ИР. При более выраженной гиперхолестеролемии гипергликемия сопряжена с явными изменениями показателей транспорта липидов по атерогенному типу (увеличение содержания ТГ и ХС ЛПНП). Можно предположить, что на фоне увеличения концентрации холестерина до 6,5 ммоль/л сочетанные изменения уровней лептина, инсулина и проинсулина обеспечивали напряженную регуляцию метаболизма при развитии ИР.

Таблица 3.16 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня холестерина ($M \pm m$)

Показатель	Холестерол, ммоль/л			Контроль (n=25)
	3,61–5,0 (n=54)	5,01–6,5 (n=60)	>6,5 (n=28)	
ОХС, ммоль/л	4,26±0,06 ¹	5,65±0,06	7,26±0,14 ¹	5,70±0,16
ИМТ, кг/м ²	26,5±0,47 ¹	26,7±0,56 ¹	25,9±0,83 ¹	24,1±0,29
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,75±0,05 ¹	1,14±0,07	1,29±0,08	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,90±0,06 ¹	3,88±0,09	5,27±0,14 ¹	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,70±0,38 ¹	4,89±0,38 ¹	5,14±0,38 ¹	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,35±0,05	1,39±0,07	1,63±0,10 ¹	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	4,94±0,19	5,56±0,25 ¹	5,52±0,21 ¹	4,74±0,13
Билирубин, мкмоль/л	13,4±0,88 ¹	14,5±0,86 ²	16,6±1,96	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	282±9,8 ²	298±9,9 ¹	274±18,0	265±6,8
Лептин, нг/мл	18,5±1,74 ¹	16,7±1,40 ¹	13,6±1,09	12,1±0,75
Инсулин, пмоль/л	89,2±5,81 ¹	180±4,7 ¹	178±6,3 ¹	67,7±4,51
Проинсулин, пмоль/л	6,76±0,67 ¹	7,33±0,86 ¹	5,36±0,41 ¹	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,10±0,06	1,16±0,07	1,21±0,09	1,14±0,02
Т ₃ , нг/мл	1,74±0,07	1,61±0,09	1,70±0,07	1,72±0,11
Кортизол, нг/мл	168±9,8	185±14,8	194±12,4	179±13,6

Примечание: см. таблицу 3.1.

При выраженной гиперхолестеролемии, вероятно, такие адаптивные изменения системы гормональной регуляции метаболизма истощаются, что может привести к заболеваниям сердечно-сосудистой системы в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Поэтому представлялось интересным исследовать зависимость метаболических и гормональных показателей от уровня глюкозы (таблица 3.17).

Для состояния нормогликемии характерны снижение концентрации ХС ЛПВП, индекса атерогенности на фоне повышенного содержания проинсулина и тенденции к увеличению уровня инсулина. При умеренной гипергликемии выявляется сочетанное повышение концентраций ТГ, мочевой кислоты, лептина, инсулина и проинсулина. При высокой степени гипергликемии увеличение концентрации ХС ЛПНП сопряжено со сниженной концентрацией мочевой кислоты на фоне повышенных концентраций инсулина и проинсулина.

Таблица 3.17 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня глюкозы ($M \pm m$)

Показатель	Глюкоза, ммоль/л			Контроль (n=25)
	3,30–5,50 (n=94)	5,51–7,20 (n=40)	>7,2 (n=10)	
Глюкоза, ммоль/л	4,52±0,07	6,1±0,07 ¹	9,69±0,74 ¹	4,74±0,13
ИМТ, кг/м ²	26,0±0,36 ¹	27,0±0,82 ¹	27,9±1,07 ¹	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,17±0,11 ¹	5,69±0,21	6,00±0,48	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,93±0,05 ¹	1,12±0,08	1,38±0,23	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,62±0,10	3,85±0,22	4,66±0,42 ¹	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,56±0,29 ¹	4,73±0,38 ²	4,22±0,59	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,36±0,05	1,52±0,08 ¹	1,62±0,19 ²	1,29±0,09
Билирубин, мкмоль/л	13,8±0,66 ¹	16,3±1,55	13,9±2,42	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	288±7,4 ¹	298±10,3 ¹	137±67,4 ¹	265±6,8
Лептин, нг/мл	15,2±0,96	20,3±2,19 ¹	13,5±1,54	12,1±0,75
Инсулин, пмоль/л	76,0±2,45 ²	111±2,6 ¹	160±21,0 ¹	67,7±4,51
Проинсулин, пмоль/л	6,59±0,60 ¹	6,51±0,59 ¹	7,89±1,86 ¹	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,09±0,05	1,23±0,08	1,17±0,21	1,14±0,02
Т ₃ , нг/мл	1,67±0,05	1,70±0,11	1,67±0,17	1,72±0,11
Кортизол, нг/мл	183±8,7	164±13,2	243±31,9 ²	179±13,6

Примечание: см. таблицу 3.1.

С увеличением концентрации глюкозы в сыворотке крови прослеживается зависимость уровней гормонов – лептина, инсулина, проинсулина, на фоне прослеживающихся атерогенных изменений – увеличение содержания ХС ЛПНП в сыворотке крови (рисунок 3.10).

Зависимость метаболических и гормональных показателей от концентрации лептина в сыворотке крови ликвидаторов представлена в таблице 3.18.

У лиц с нормальным уровнем лептина не выявлено статистически значимых отличий в гормонально-метаболических показателях сыворотки крови. Интересно, что только 6 сывороток ликвидаторов попало в эту группу. Для ликвидаторов с гиперлептинемией характерны синхронное повышение концентрации инсулина и проинсулина, а также изменения показателей, определяющих развитие МС (повышение величины ИМТ, уровней глюкозы, ТГ на фоне уменьшения содержания ХС ЛПВП).



Примечание: ХС ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности.

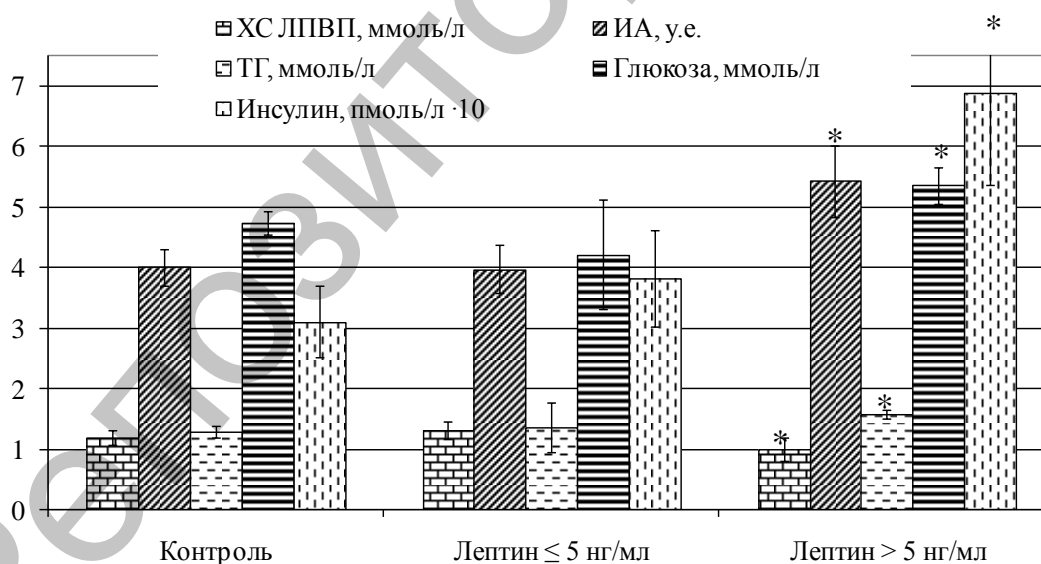
2. * $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.10 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня глюкозы.

Таблица 3.18 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня лептина ($M \pm m$)

Показатель	Лептин, нг/мл		Контроль (n=25)
	≤ 5 (n=6)	> 5 (n=105)	
Лептин, нг/мл	4,20±0,35 ¹	17,4±0,92 ¹	12,1±0,75
ИМТ, кг/м ²	23,8±0,98	26,6±0,40 ¹	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,22±0,43	5,46±0,13	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,47	1,00±0,05 ¹	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,38±0,39	3,85±0,12	4,02±0,13
ИА, у.е.	3,98±1,40	5,43±0,29 ¹	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,36±0,29	1,58±0,04 ¹	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	4,22±0,73	5,36±0,14 ¹	4,74±0,13
Билирубин, мкмоль/л	14,9±3,90	14,2±0,77 ¹	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	285±25,0	284±7,2 ²	265±6,8
Инсулин, пмоль/л	82,4±13,08	95,3±3,81 ¹	67,7±4,51
Проинсулин, пмоль/л	3,82±0,67	6,88±0,47 ¹	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,14±0,14	1,15±0,04	1,14±0,02
Т ₃ , нг/мл	1,95±0,30	1,69±0,05	1,72±0,11
Кортизол, нг/мл	215±18,9	177±8,2	179±13,6

Примечание: см. таблицу 3.1.



Примечание: 1. ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ИА – индекс атерогенности Климова, ТГ – триациглицеролы.
2. * $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.11 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня лептина.

Гиперлептинемия способствует развитию гипертриацилглицеролемии, гипергликемии, гиперинсулинемии и атерогенным сдвигам в сыворотке крови (рисунок 3.11).

Зависимость метаболических и гормональных показателей от концентрации инсулина в сыворотке крови ликвидаторов представлена в таблице 3.19.

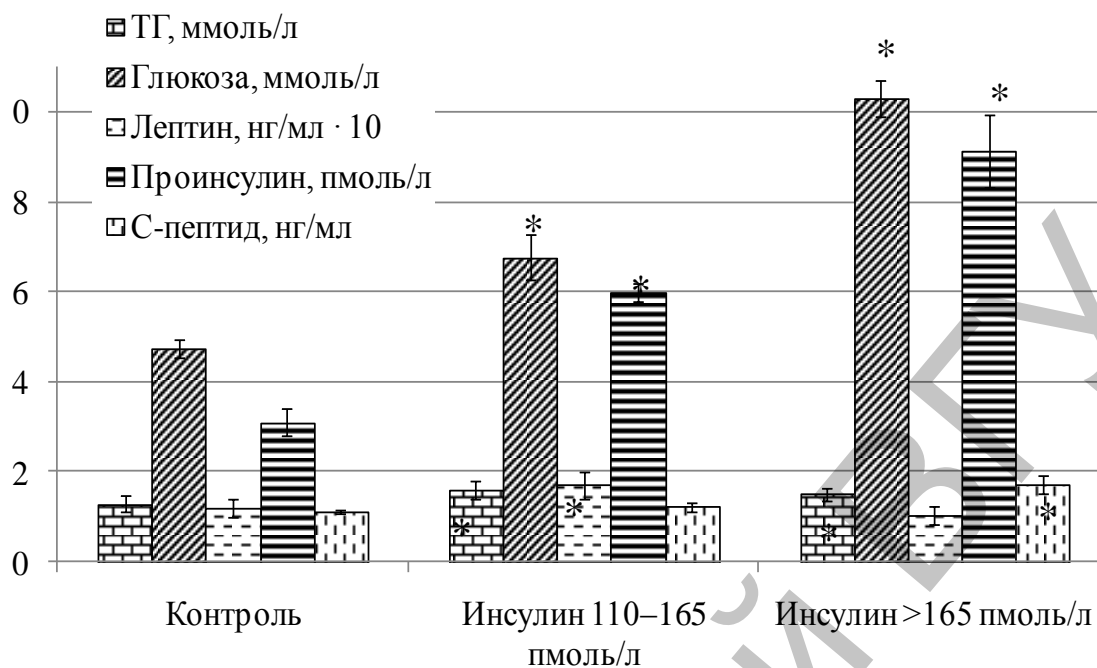
Таблица 3.19 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня инсулина ($M \pm m$)

Показатели	Инсулин, пмоль/л			Контроль (n=25)
	<110 (n=86)	110–165 (n=34)	>165 (n=6)	
Инсулин, пмоль/л	81,7±2,23 ¹	119±1,60 ¹	215±23,5 ¹	67,7±4,51
ИМТ, кг/м ²	26,6±0,39 ²	27,1±1,05 ¹	25,8±1,53	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,30±0,12 ¹	6,02±0,30	5,37±0,62	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,90±0,05 ¹	1,20±0,10	1,32±0,15	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,11	4,15±0,34	4,34±0,19	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,39±0,28 ¹	4,83±0,53	3,93±0,56	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,37±0,05	1,62±0,12 ¹	1,52±0,23 ¹	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	4,96±0,09	6,78±0,25 ¹	10,3±1,47 ¹	4,74±0,13
Билирубин, мкмоль/л	14,3±0,79 ¹	16,5±1,31	10,0±1,30	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	290±6,1 ¹	277±24,4	251±6,5	265±6,8
Лептин, нг/мл	16,4±1,13 ²	17,1±2,32 ²	10,6±1,35	12,1±0,75
Проинсулин, пмоль/л	6,56±0,57 ¹	6,01±0,75 ¹	9,15±3,26 ²	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,14±0,04	1,23±0,13	1,74±0,04 ¹	1,14±0,02
Т ₃ , нг/мл	1,71±0,05	1,67±0,14	1,85±0,32	1,72±0,11
Кортизол, нг/мл	168±8,3	187±21,3	181±42,9	179±13,6

Примечание: см. таблицу 3.1.

Из анализа материалов таблицы 3.19 следует, что повышение концентрации инсулина в сыворотке крови сопровождается увеличением уровня проинсулина, глюкозы и ТГ.

Гиперинсулинемия сопряжена с изменением значений лептина, проинсулина и С-пептида, проявлением гипертриацилглицеролемии, гипергликемии (рисунок 3.12).



Примечание: 1. ТГ – триациглицеролы.
2. *P<0,05 по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.12 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня инсулина.

Зависимость метаболических и гормональных показателей от концентрации проинсулина в сыворотке крови ликвидаторов представлена в таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня проинсулина ($M \pm m$)

Показатели	Проинсулин, пмоль/л			Контроль (n=25)
	<5,0 (n=41)	5,0–9,0 (n=49)	>9,0 (n=22)	
Проинсулин, пмоль/л	3,22±0,21	6,24±0,16 ¹	14,4±1,00 ¹	3,11±0,17
ИМТ, кг/м ²	26,3±0,57 ¹	26,6±0,62 ¹	25,8±1,03 ²	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,53±0,23	5,46±0,18	4,96±0,17 ¹	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,10	0,98±0,06 ¹	1,01±0,10 ¹	1,19±0,06

Окончание таблицы 3.20

ХС ЛПНП, ммоль/л	3,99±0,23	3,73±0,17	3,39±0,19 ¹	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,87±0,57 ¹	5,03±0,32 ¹	4,59±0,55	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,45±0,10	1,43±0,07	1,30±0,07	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	4,96±0,19	5,62±0,22 ¹	5,39±0,42	4,74±0,13
Билирубин, мкмоль/л	15,5±1,33	13,0±0,84 ¹	15,4±1,74	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	291±10,5 ²	288±9,3 ²	303±16,0 ²	265±6,8
Лептин, нг/мл	11,99±1,06	18,4±1,61 ¹	21,3±2,32 ¹	12,1±0,75
Инсулин, пмоль/л	89,2±4,78 ¹	102±5,0 ¹	102±14,3 ¹	67,7±4,51
С-пептид, нг/мл	1,12±0,07	1,19±0,07	1,22±0,11	1,14±0,02
Т ₃ , нг/мл	1,84±0,10	1,61±0,06	1,68±0,09	1,72±0,11
Кортизол, нг/мл	196±9,0	168±13,6	148±19,7	179±13,6

Примечание: см. таблицу 3.1.

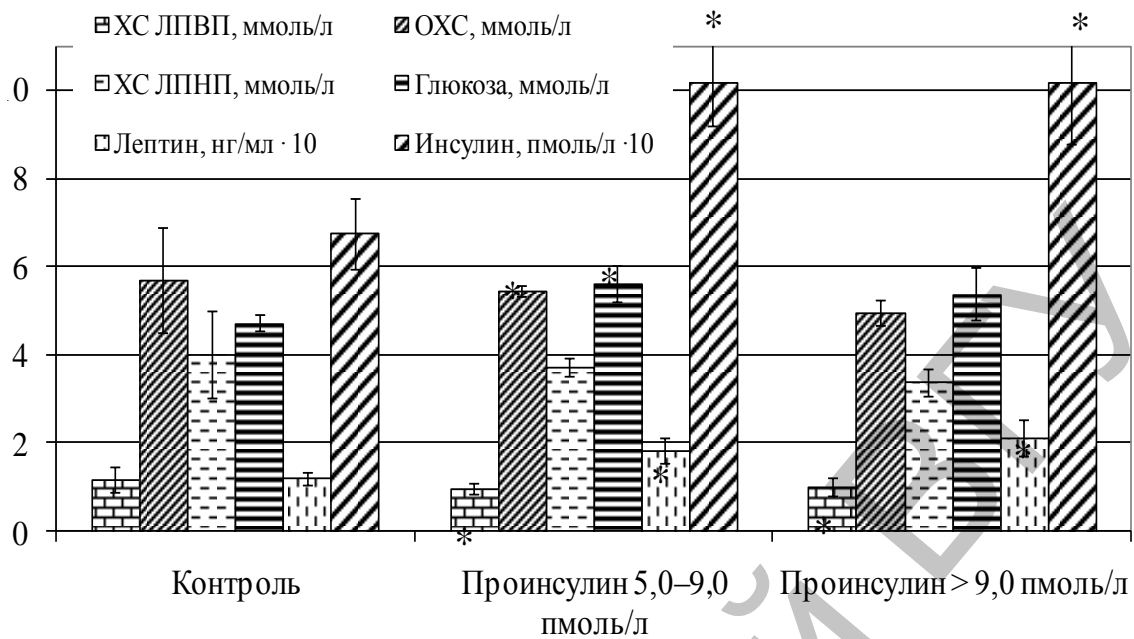
Данные изменения соотносятся с изменениями показателей при их ранжировании по уровням глюкозы, лептина, инсулина, что свидетельствует о закономерности их выявления в сыворотке крови ликвидаторов и наличии признаков метаболического синдрома (рисунок 3.13).

Как следует из данных таблицы 3.20, увеличение концентрации проинсулина по сравнению с контрольной группой сопровождалось увеличением концентрации лептина, инсулина и снижением концентрации ХС ЛПВП.

Как и в случае с воинами-интернационалистами, не было обнаружено изменений в уровне трийодтиронина и кортизола при ранжировании изучаемых показателей на подгруппы. Поэтому были проанализированы данные метаболических и гормональных показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня трийодтиронина (таблица 3.21).

Установлено, что при всех концентрациях трийодтиронина у ликвидаторов отмечается сочетанное повышение уровней инсулина и проинсулина.

Для ликвидаторов со сниженной концентрацией трийодтиронина в сыворотке крови характерно также повышение ИМТ, индекса атерогенности, концентрации глюкозы, мочевой кислоты и лептина и снижение уровня ХС ЛПВП.



Примечание: 1. ОХС – общий холестерол, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности.
2. * $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 3.13 – Наиболее выраженные изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня проинсулина.

Зависимость изучавшихся биохимических показателей от уровня кортизола сыворотки крови представлена в таблице 3.22.

При повышении концентрации кортизола в сыворотке крови увеличиваются значения индекса атерогенности, содержания глюкозы, ТГ, ХС ЛПНП, лептина, инсулина и проинсулина и имеется тенденция к увеличению уровня глюкозы и снижается концентрация ХС ЛПВП.

По результатам проведенного анализа можно сделать заключение, что у ликвидаторов независимо от возраста, избыточной массы тела и ожирения, умеренной и выраженной гиперхолестеролемии, гипергликемии, повышения уровня кортизола, снижения уровня трийодтиронина регистрируется однотипный кластер гормональных изменений, включающий одновременное повышение уровней лептина, инсулина и проинсулина; при гиперлептинемии отмечается синхронное повышение концентрации инсулина, проинсулина и глюкозы.

Таблица 3.21 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня трийодтиронина ($M \pm m$)

Показатель	Трийодтиронин, нг/мл			Контроль (n=25)
	<1,77 (n=66)	1,78–2,43 (n=33)	>2,43 (n=10)	
T ₃ , нг/мл	1,40±0,03 ¹	1,97±0,02 ¹	2,79±0,11 ¹	1,72±0,11
ИМТ, кг/м ²	26,0±0,51 ¹	27,2±0,74	25,5±1,19	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,51±0,15	5,29±0,26	5,48±0,41	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,04 ¹	0,95±0,09 ¹	0,90±0,24 ²	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,86±0,15	3,59±0,22	4,02±0,40	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,38±0,39 ¹	5,24±0,46 ¹	6,58±0,72	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,39±0,06	1,34±0,08	1,51±0,17	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	5,53±0,19 ¹	4,63±0,15	5,42±0,74	4,74±0,13
Билирубин, мкмоль/л	14,4±1,03 ²	13,3±1,09	18,8±3,46	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	296±10,9 ¹	274±9,0	271±31,0	265±6,8
Лептин, нг/мл	15,7±0,69 ¹	19,3±2,01 ¹	10,0±1,90	12,1±0,75
Инсулин, пмоль/л	98,4±5,02 ¹	78,8±4,52 ²	118±13,2 ¹	67,7±4,51
Проинсулин, пмоль/л	6,64±0,57 ¹	6,77±1,01 ¹	5,45±0,56 ¹	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,17±0,06	1,03±0,06	1,26±0,16	1,14±0,02
Кортизол, нг/мл	173±10,2	185±13,6	202±22,49	179±13,6

Примечание: см. таблицу 3.1.

Таблица 3.22 – Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови ликвидаторов в зависимости от уровня кортизола ($M \pm m$)

Показатель	Кортизол, нг/мл		Контроль (n=25)
	50–230 (n=50)	>230 (n=27)	
Кортизол, нг/мл	148±5,5 ²	280±8,3 ¹	179±13,6
ИМТ, кг/м ²	26,7±0,47 ¹	26,6±0,52 ¹	24,1±0,29
ОХС, ммоль/л	5,29±0,13 ²	6,05±0,26	5,70±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,06 ²	0,91±0,10 ¹	1,19±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,66±0,13	4,37±0,24 ²	4,02±0,13
ИА, у.е.	5,14±0,34 ¹	6,34±0,46 ¹	4,01±0,27
ТГ, ммоль/л	1,35±0,05	1,51±0,10 ¹	1,29±0,09
Глюкоза, ммоль/л	5,11±0,15 ²	5,81±0,44 ¹	4,74±0,13
Билирубин, мкмоль/л	14,5±0,91 ²	14,6±1,61	16,5±0,73
МК, мкмоль/л	283±7,9 ²	297±17,8	265±6,8
Лептин, нг/мл	17,0±1,24 ²	16,0±1,33 ¹	12,1±0,75
Инсулин, пмоль/л	92,6±4,21 ¹	96,0±7,99 ¹	67,7±4,51
Проинсулин, пмоль/л	6,91±0,62 ¹	5,99±0,77 ¹	3,11±0,17
С-пептид, нг/мл	1,19±0,04	0,99±0,10	1,14±0,02
T ₃ , нг/мл	1,68±0,06	177±0,12	1,72±0,11

Примечание: см. таблицу 3.1.

3.4 Биохимические коэффициенты для характеристики гормонально-метаболических особенностей обмена веществ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС

В таблицах 3.23–3.25 приведены данные биохимических коэффициентов у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Как следует из данных этих таблиц, у ликвидаторов по сравнению с контрольной группой отмечается увеличение коэффициентов 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 и не изменяются величины коэффициентов 5 и 9.

Анализ материалов таблиц 3.23–3.25 показал, что у всех ликвидаторов, независимо от возраста, статистически значимо изменяются значения коэффициентов 1, 3, 4, 5 и 7, у лиц старше 50 лет – коэффициента 6. Независимо от ИМТ увеличиваются значения коэффициентов 1, 5 и 7, у лиц с избыточной массой тела и ожирением – 2, 3, 4, 6 и 8.

При всех значениях концентрации общего холестерина статистически значимо изменяются значения коэффициентов 1 и 6, при нормальном уровне общего холестерина и легкой гиперхолестеролемии – 2, 3, 4, 8, при выраженной гиперхолестеролемии – 7 и не изменяются величины коэффициентов 5 и 9.

При уровне глюкозы менее 7,2 ммоль/л отмечено увеличение коэффициентов 3 и 6, выше 7,2 ммоль/л – 2, 7 и 9. При увеличении концентрации инсулина отмечены статистически значимые изменения коэффициентов 1, 3, 4, 6; при этом в пределах группы величины коэффициентов 1, 3, 4, 6 уменьшаются, а коэффициента 7 – увеличиваются.

Интересно отметить, что при увеличении уровня проинсулина в сыворотке статистически значимо изменяются величины всех коэффициентов, кроме 9.

При низком содержании трийодтиронина в сыворотке крови статистически значимо изменяются значения коэффициентов 1, 3, 4, 6, 7, 8. Величина критерия НОМА снижается при увеличении концентрации T_3 . При повышении концентрации кортизола статистически значимо изменяются коэффициенты 1, 2, 6 и 7.

Для диагностики радиационного воздействия в прошлом целесообразно применять величины данных коэффициентов в любых лабораториях и остальные коэффициенты – в специализированных лабораториях.

Таблица 3.23 – Величины метаболических коэффициентов у ликвидаторов в зависимости от различных параметров ($M \pm m$)

	Коэффициент		
	1	5	6
Контроль	3,93±0,22	0,90±0,007	3,64±0,23
Ликвидаторы	6,19±0,27 ¹	0,87±0,003	5,29±0,22 ¹
Возраст, лет			
<40	5,67±0,53 ¹	0,88±0,008 ²	5,29±0,53 ²
40–50	6,09±0,40 ¹	0,87±0,006 ¹	5,20±0,35
>50	6,70±0,48 ¹	0,88±0,006 ²	5,46±0,34 ¹
ИМТ, кг/м ²			
<25	5,96±0,46 ¹	0,87±0,007 ²	5,02±0,39
25–30	6,03±0,37 ¹	0,88±0,005 ¹	5,20±0,33 ¹
>30	7,17±0,69 ¹	0,87±0,012 ²	6,15±0,59 ¹
Общий холестерол, ммоль/л			
3,61–5,0	7,56±0,47 ¹	0,85±0,006 ¹	5,70±0,38 ¹
5,01–6,5	5,47±0,34 ¹	0,89±0,006	4,90±0,38 ¹
>6,5	4,58±0,21 ¹	0,90±0,006	5,14±0,38 ¹
Глюкоза, ммоль/л			
3,30–5,50	5,98±0,32 ¹	0,87±0,015	5,56±0,29 ¹
5,51–7,20	6,49±0,53 ¹	0,87±0,007	4,72±0,38 ¹
>7,2	7,84±1,36 ¹	0,87±0,015	4,22±0,59
Инсулин, пмоль/л			
<110	6,12±0,32 ¹	0,88±0,074	5,39±0,28 ¹
110–165	6,44±0,71 ¹	0,87±0,011	4,83±0,53 ¹
>165	8,05±1,96 ¹	0,86±0,023	3,93±0,56
Проинсулин, пмоль/л			
<5,0	6,38±0,70 ¹	0,87±0,010	5,87±0,57 ¹
5,0–9,0	6,23±0,37 ¹	0,88±0,006 ¹	5,03±0,32 ¹
>9,0	5,66±0,53 ¹	0,88±0,006 ¹	4,59±0,35 ¹
Лептин, нг/мл			
≤5	3,88±1,05	0,87±0,037	3,98±1,40
>5	6,30±0,34 ¹	0,88±0,004 ²	5,43±0,29 ¹
Трийодтиронин, нг/мл			
<1,77	6,36±0,47 ¹	0,88±0,006	5,38±0,39 ²
1,78–2,43	5,82±0,49 ¹	0,88±0,006	5,24±0,46 ¹
>2,43	7,84±1,87 ¹	0,86±0,025	6,58±1,72
Кортизол, нг/мл			
50–230	5,96±0,39 ¹	0,88±0,005 ²	5,14±0,34
>230	6,98±0,63 ¹	0,88±0,006	6,34±0,46 ¹

Примечание: см. таблицу 3.1.

Таблица 3.24 – Величины гормонально-метаболических коэффициентов у ликвидаторов в зависимости от различных параметров ($M \pm m$)

Группа	Коэффициент		
	3	4	7
Контроль	0,27±0,044	0,34±0,044	0,81±0,070
Ликвидаторы	0,61±0,073 ¹	0,89±0,126 ¹	1,39±0,101 ¹
Возраст, лет			
<40	0,65±0,099 ¹	0,79±0,131 ¹	1,16±0,11 ¹
40–50	0,60±0,010 ¹	0,91±0,180 ¹	1,31±0,14 ¹
>50	0,61±0,159 ¹	0,91±0,252 ¹	1,66±0,21 ¹
ИМТ, кг/м ²			
<25	0,43±0,069 ²	0,60±0,109 ²	1,25±0,09 ¹
25–30	0,52±0,078 ¹	0,72±0,126 ¹	1,49±0,20 ¹
>30	1,18±0,27 ¹	1,84±0,49 ¹	1,38±0,14 ¹
Общий холестерол, ммоль/л			
3,61–5,0	0,84±0,154 ¹	1,39±0,27 ¹	1,27±0,19
5,01–6,5	0,55±0,088 ¹	0,73±0,108 ¹	1,53±0,17 ¹
>6,5	0,36±0,052	0,36±0,047	1,40±0,13 ¹
Глюкоза, ммоль/л			
3,30–5,50	0,55±0,070 ¹	0,73±0,110 ¹	0,90±0,039
5,51–7,20	0,79±0,184 ¹	1,31±0,33 ¹	1,67±0,05 ¹
>7,2	0,16±0,045	0,30±0,160	4,05±0,81 ¹
Инсулин, пмоль/л			
<110	0,66±0,095 ¹	0,95±0,163 ¹	1,03±0,04 ¹
110–165	0,53±0,134 ²	0,82±0,247 ²	2,01±0,09 ¹
>165	0,26±0,020	0,34±0,030	5,71±1,23 ¹
Проинсулин, пмоль/л			
<5,0	0,44±0,083	0,58±0,141	1,20±0,10 ¹
5,0–9,0	0,65±0,121 ¹	0,97±0,193 ¹	1,55±0,15 ¹
>9,0	0,72±0,194 ¹	1,17±0,37 ¹	1,71±0,53 ¹
Лептин, нг/мл			
≤5	0,08±0,043 ¹	0,09±0,047 ¹	1,05±0,24
>5	0,63±0,076 ¹	0,93±0,130 ¹	1,40±0,11 ¹
Трийодтиронин, нг/мл			
<1,77	0,60±0,102 ¹	0,88±0,183 ¹	1,82±0,30 ¹
1,78–2,43	0,67±0,133 ¹	0,94±0,205 ¹	1,51±0,17 ¹
>2,43	0,40±0,132	0,52±0,153	0,96±0,08
Кортизол, нг/мл			
50–230	0,69±0,091 ¹	1,03±0,16 ¹	1,31±0,13 ¹
>230	0,32±0,045	0,40±0,062	1,69±0,31 ¹

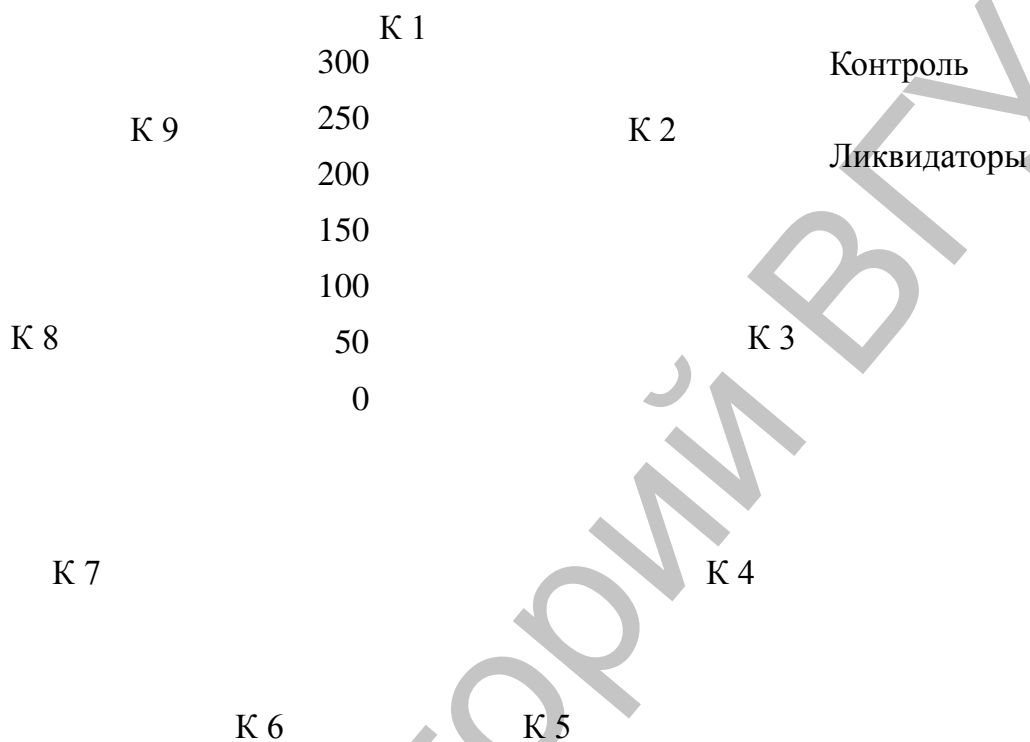
Примечание: см. таблицу 3.1.

Таблица 3.25 – Величины гормональных коэффициентов у ликвидаторов в зависимости от различных параметров ($M \pm m$)

Группа	Коэффициент		
	2	8	9
Контроль	0,08±0,010	5,43±0,49	1,13±0,118
Ликвидаторы	0,12±0,011 ¹	7,61±0,65 ¹	1,15±0,071
Возраст, лет			
<40	0,14±0,027 ¹	9,78±2,12 ²	1,58±0,30
40–50	0,13±0,017	6,52±0,65 ²	1,08±0,06
>50	0,11±0,017	7,61±1,41	1,10±0,16
ИМТ, кг/м ²			
<25	0,09±0,015	6,52±1,03	1,11±0,14
25–30	0,11±0,013	8,15±0,98 ¹	1,07±0,08
>30	0,21±0,034 ¹	7,07±1,63	1,40±0,19
Общий холестерол, ммоль/л			
3,61–5,0	0,16±0,024 ¹	7,61±0,88 ¹	1,31±0,15
5,01–6,5	0,12±0,016 ²	8,15±1,47 ²	1,11±0,10
>6,5	0,08±0,007	5,98±0,76	0,99±0,068
Глюкоза, ммоль/л			
3,30–5,50	0,11±0,012	6,70±1,04	1,14±0,09
5,51–7,20	0,07±0,019	5,98±0,60	1,25±0,15
>7,2	0,16±0,027 ¹	4,89±0,60	0,73±0,152 ¹
Инсулин, пмоль/л			
<110	0,13±0,015 ²	8,15±0,82 ¹	1,22±0,08
110–165	0,12±0,025	4,89±0,65	1,20±0,25
>165	0,07±0,002	3,80±0,82	1,12±0,14
Проинсулин, пмоль/л			
<5,0	0,07±0,011	3,80±0,33	1,07±0,12
5,0–9,0	0,14±0,020 ¹	6,52±0,44 ¹	1,23±0,10
>9,0	0,18±0,034 ¹	17,39±2,23 ¹	1,43±0,30
Лептин, нг/мл			
≤5	0,02±0,003 ¹	5,43±1,52	1,01±0,20
>5	0,13±0,012 ¹	8,15±0,77 ¹	1,18±0,08
Трийодтиронин, нг/мл			
<1,77	0,11±0,014	7,07±0,92	0,99±0,057
1,78–2,43	0,14±0,023 ¹	8,70±1,42 ¹	1,38±0,18
>2,43	0,06±0,015	2,72±0,77 ¹	1,56±0,22 ²
Кортизол, нг/мл			
50–230	0,14±0,014 ¹	8,15±0,88 ¹	1,31±0,08
>230	0,06±0,005 ¹	7,07±1,47	0,65±0,048 ¹

Примечание: см. таблицу 3.1.

Таким образом, в отличие от воинов-интернационалистов, гормонально-метаболические отношения у ликвидаторов характеризуются изменением величин коэффициентов 1 и 6, отражающих развитие атерогенных сдвигов в показателях сыворотки крови (рисунок 3.14).



Примечание: К – коэффициент

Рисунок 3.14 – Изменения значений биохимических коэффициентов у ликвидаторов.

Анализ данных таблицы 3.26 показал, что у ликвидаторов величины коэффициентов преимущественно коррелируют с показателями, характеризующими атерогенные сдвиги сыворотки крови. Величина ОХС отрицательно коррелирует с коэффициентами 1, 3, 4 и положительно коррелирует с коэффициентом 7. Обнаружена положительная корреляция уровня ТГ с коэффициентами 1 и 6. Величина индекса атерогенности положительно коррелирует с коэффициентами 1, 3, 4 и отрицательно – с коэффициентом 5. Величины коэффициентов 2, 3, 4 положительно коррелируют с ИМТ. Из гормональных показателей уровень проинсулина положительно коррелирует с тремя коэффициентами (2, 3, 4), инсулин – с двумя коэффициентами (1 и 4), лептин – с двумя коэффициентами (1 – положительная корреляция и 5 – отрицательная корреляция) и С-пептид – с коэффициентом 7.

Таблица 3.26 – Корреляционные связи биохимических коэффициентов и гормонально-метаболических показателей сыворотки крови у ликвидаторов

Коэффициент	Показатель	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, P
1	ОХС	$r = -0,52$	$P = 0,00001$
	ТГ	$r_s = 0,31$	$P = 0,022$
	Инсулин	$r_s = 0,27$	$P = 0,002$
	ИА	$r_s = 0,83$	$P = 0,000001$
	Лептин	$r_s = 0,31$	$P = 0,004$
2	ИМТ	$r_s = 0,43$	$P = 0,00001$
	Проинсулин	$r_s = 0,47$	$P = 0,00001$
3	ИМТ	$r_s = 0,38$	$P = 0,0009$
	ОХС	$r_s = -0,27$	$P = 0,022$
	ИА	$r_s = 0,56$	$P = 0,000001$
	Проинсулин	$r_s = 0,30$	$P = 0,044$
4	ИМТ	$r_s = 0,31$	$P = 0,007$
	ОХС	$r_s = -0,44$	$P = 0,0001$
	ИА	$r_s = 0,42$	$P = 0,0002$
	Инсулин	$r_s = 0,35$	$P = 0,022$
	Проинсулин	$r_s = 0,33$	$P = 0,009$
5	ХС ЛПНП	$r = 0,52$	$P = 0,00001$
	ХС ЛПВП	$r = 0,57$	$P = 0,00001$
	ИА	$r = -0,29$	$P = 0,05$
	Лептин	$r_s = -0,32$	$P = 0,018$
6	ТГ	$r_s = 0,36$	$P = 0,00004$
7	ОХС	$r_s = 0,34$	$P = 0,007$
	ХС ЛПВП	$r_s = -0,29$	$P = 0,003$
	С-пептид	$r_s = 0,37$	$P = 0,050$

Таким образом, незначительное число корреляций величин биохимических коэффициентов с гормональными показателями сыворотки крови может свидетельствовать о нарушении гормонально-метаболических связей при развившейся инсулинорезистентности у ликвидаторов.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. У обследуемых воинов-интернационалистов старше 40 лет выявлен комплекс гормонально-метаболических нарушений, имеющих признаки развивающегося метаболического синдрома (избыточная масса тела, гипергликемия, гиперурикемия), поражения печени (увеличение уровня билирубина) на фоне повышенного содержания холестерина липопротеинов высокой плотности, концентрации лепти-

на, инсулина, проинсулина и отчасти С-пептида. Данные изменения сохраняются при сниженной концентрации трийодтиронина.

2. У обследованных ликвидаторов независимо от возраста в сыворотке крови повышены содержание проинсулина, инсулина и лептина и величина индекса атерогенности за счет уменьшения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. У ликвидаторов старше 50 лет указанные изменения сопровождаются гипергликемией. Для ликвидаторов со сниженной концентрацией трийодтиронина в сыворотке крови характерно повышение концентрации проинсулина, инсулина, лептина, глюкозы, мочевой кислоты и лептина. При повышении концентрации кортизола в сыворотке крови ликвидаторов увеличиваются значения индекса атерогенности, уровни лептина, инсулина, проинсулина, триацилглицеролов, глюкозы на фоне снижения содержания холестерина липопротеинов высокой плотности.

3. При развитии инсулинорезистентности выявлены изменения биохимических коэффициентов, характеризующих гормонально-метаболические взаимоотношения. Наиболее значимыми для оценки ИР у воинов-интернационалистов являются увеличение соотношения лептин/кортизол, $(\text{лептин} \times \text{ХС ЛПНП}) / (\text{кортизол} \times \text{ХС ЛПВП})$, $(\text{лептин} \times \text{глюкоза}) / (\text{кортизол} \times \text{ХС ЛПВП})$, критерия НОМА; у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, кроме перечисленных соотношений, информативными являются соотношения, характеризующие развитие метаболических изменений атерогенного характера: глюкоза/ХС ЛПВП и ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП (индекс атерогенности).

ГЛАВА 4 ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ И КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Исследования сыворотки крови мужчин, подвергавшихся более двадцати лет тому назад многомесячному нервно-психическому напряжению (воины-интернационалисты), а также сочетанному действию нервно-психического напряжения и ионизирующей радиации (ликвидаторы аварии на ЧАЭС), открыли развитие нарушений обмена веществ по механизмам инсулинорезистентности и лептинорезистентности. У этих групп мужчин выявлены признаки метаболического синдрома и изменения транспорта липидов в крови [11, 337]. Было высказано предположение, что хроническое нервно-психическое напряжение (особенно в сочетании с облучением) создает условия для развития метаболического синдрома, в основе которого лежит инсулинорезистентность. Метаболический синдром, являясь результатом длительно накапливающихся гормонально-метаболических изменений, не относится к заболеваниям, но может быть исходным состоянием для ожирения, инсулиннезависимого сахарного диабета 2 типа, клинических проявлений атеросклероза, артериальной гипертензии и других заболеваний. Иными словами, постепенное развитие ИР и метаболического синдрома – это еще и биологическая проблема жизни человека в индустриальном обществе, а возникновение на основе развивающейся ИР различных заболеваний – уже медицинская проблема [331–333].

Для коррекции гормонально-метаболических изменений в процессе формирования ИР и возникновения заболеваний применяется хорошо апробированный и достаточно сходный перечень лечебно-профилактических и медикаментозных мероприятий. Учитывая недостаточную эффективность таких мероприятий, ведется постоянный поиск новых субстанций и лекарственных форм для профилактики и лечения ИР.

Если придерживаться мнения, что постепенное развитие ИР является биологической проблемой, то следует попытаться найти средство для предотвращения ее развития среди биологических объектов, длительное время сохраняющихся в условиях действия естественного постоянного окислительного стресса и ионизирующего излучения. Таким биологическим объектом может быть куколка дубового шелкопряда, находящаяся в диапаузе 8–9 месяцев, а средством – комплекс гидрофильных компонентов экстракта куколок [333–335].

Исходя из приведенных в предыдущей главе материалов, у обследованных лиц выявлены гормонально-метаболические изменения сыворотки крови, характерные для инсулинорезистентности. Поскольку

оценка взаимоотношений между концентрацией биорегуляторов и параметрами метаболизма глюкозы в тканях человека затруднена, в эксперименте были воспроизведены некоторые изменения метаболизма и его регуляции, характерные для инсулинорезистентности человека путем:

- 1) содержания животных на высокожировой диете,
- 2) воспроизведения алиментарной гиперхолестеролемии,
- 3) содержания животных на низкокалорийной диете, а также оценено корректирующее действие ЭКДШ на гормонально-метаболические взаимоотношения.

4.1 Гормонально-метаболические взаимосвязи при воспроизведении и коррекции инсулинорезистентности в эксперименте

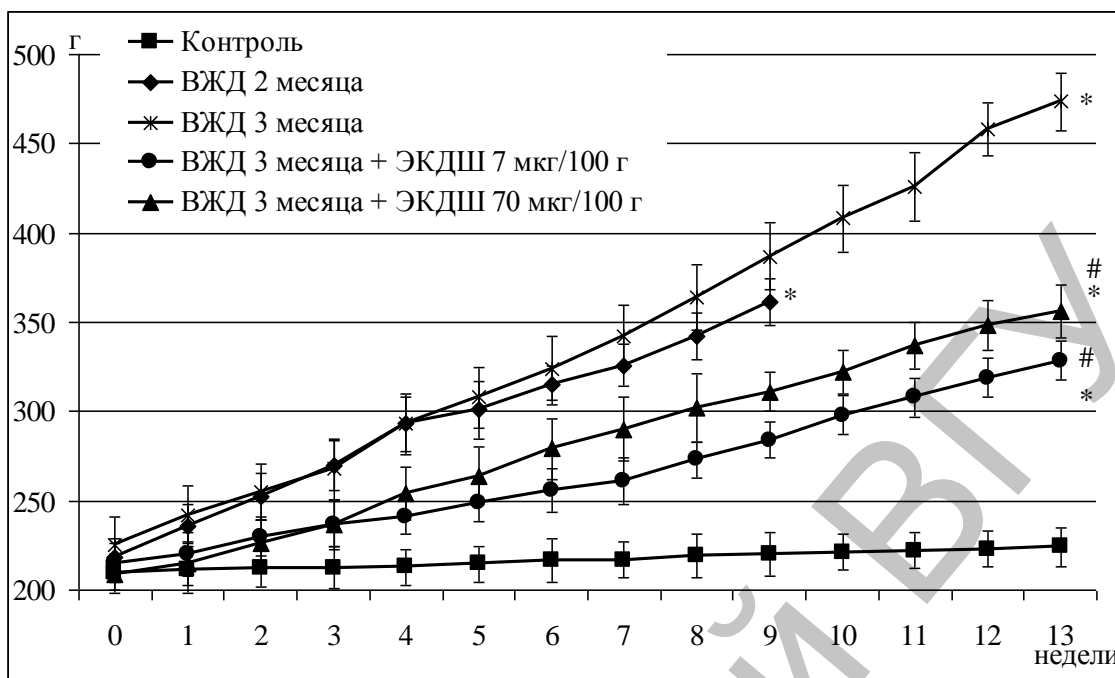
Масса тела у животных, находившихся на ВЖД, на протяжении всего эксперимента повышалась по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.1). Введение ЭКДШ в дозе 7 и 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела в течение последнего месяца содержания животных на ВЖД привело к постепенному снижению массы тела крыс. Первоначальная масса крыс, вводимых в эксперимент, составляла 180–250 г.

По отношению к начальной массе увеличение веса животных за 12 недель эксперимента составило: 110% при ВЖД 3 месяца, 52% – ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г массы тела, 70% – ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г массы тела. Масса тела в среднем за неделю увеличивалась при высокожировой диете на 20 г, при дополнительном введении экстракта в среднем на 10 г. В контрольной группе прирост массы за месяц примерно составлял 1 г.

Содержание животных на ВЖД привело к статистически значимому увеличению массы тела животных по сравнению с контролем на 61% через 2 месяца и на 111% через 3 месяца диеты (рисунок 4.2).

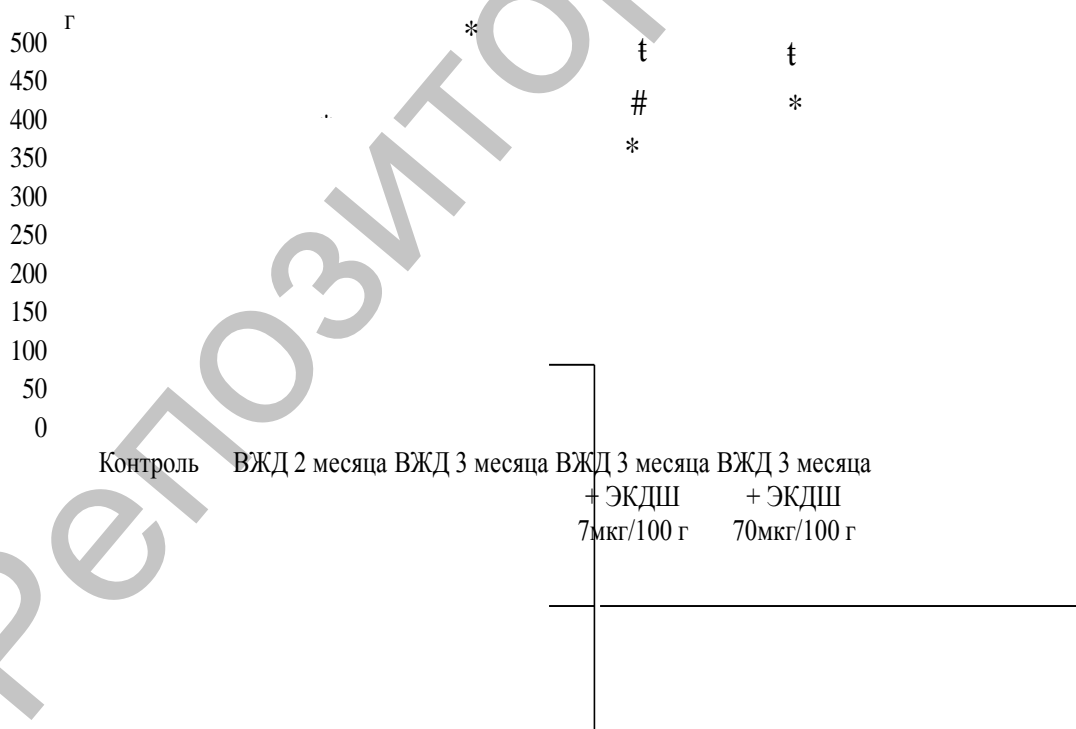
Применение ЭКДШ в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела снижало массу животных на 10,2% и на 44,5% по сравнению с животными, находящимися на ВЖД 2 и 3 месяца, соответственно.

Масса животных при введении ЭКДШ в дозе 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела не изменялась по сравнению с животными, находящимися на диете 2 месяца, и уменьшалась на 39,2% по сравнению с животными, находящимися на ВЖД 3 месяца (рисунок 4.2).



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # $P < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД

Рисунок 4.1 – Динамика изменения массы тела крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ.



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # $P < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД 2 месяца, † $P < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД 3 месяца

Рисунок 4.2 – Изменение массы тела крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ.

Динамика концентрации глюкозы на протяжении всего эксперимента характеризовалась значительным повышением ее концентрации у животных, получавших ВЖД, по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.3). Введение ЭКДШ в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела в течение последнего месяца содержания животных на ВЖД привело к постепенному снижению уровня глюкозы в крови, тогда как доза препарата 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела не оказала существенного влияния на динамику глюкозы в крови.

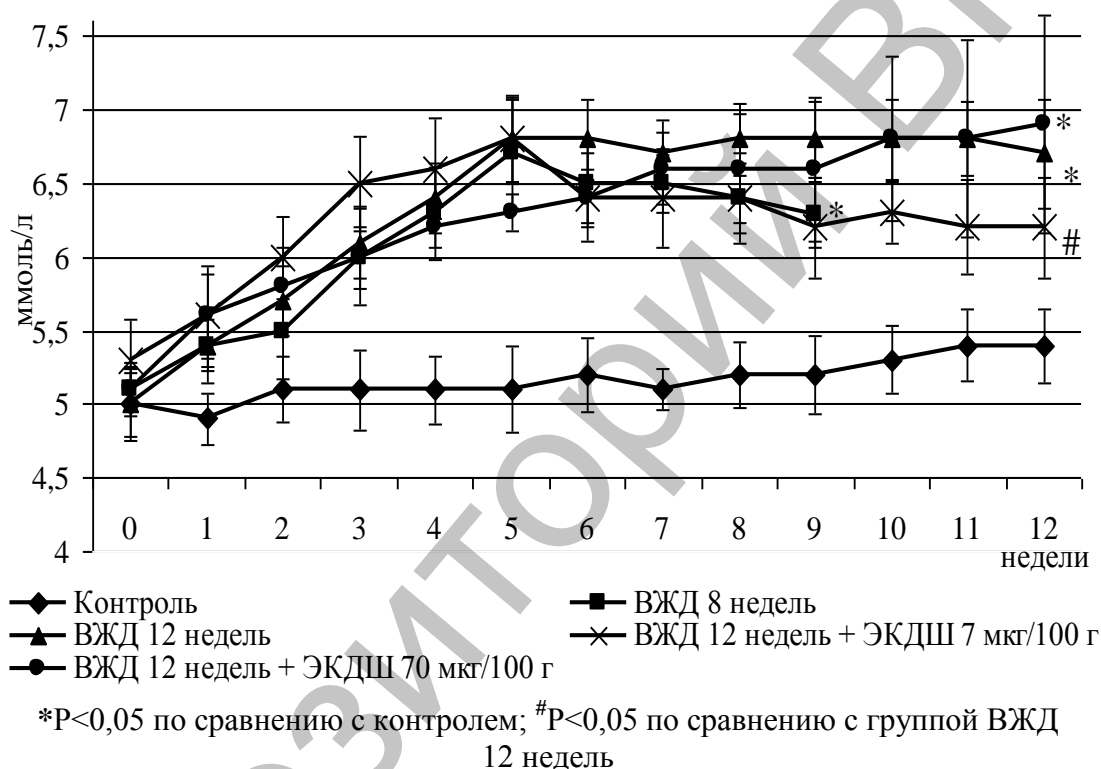


Рисунок 4.3 – Динамика изменения концентрации глюкозы в сыворотке крови крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ.

У животных, получавших ВЖД и голодавших в течение 18 часов перед декапитацией, наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови в 1,2 раза и 1,3 раза через 2 месяца и 3 месяца, соответственно (таблица 4.1). Одной из причин гипергликемии при ИР является ускорение процесса гликогенолиза. Оценка уровня гликогена показала, что при моделировании ИР статистически значимо снижалась концентрация гликогена в печени животных (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Содержание гликогена (мг/г) в печени и глюкозы (ммоль/л) в сыворотке крови крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель	
	Глюкоза	Гликоген
Контроль	5,41±0,12	12,9±0,34
ВЖД 2 месяца	6,29±0,09 ¹	0,64±0,05 ¹
ВЖД 3 месяца	6,81±0,14 ¹	0,87±0,08 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	5,99±0,18 ^{1,3}	2,17±0,14 ^{1,2,3}
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	6,72±0,47 ¹	1,73±0,38 ¹

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

При введении ЭКДШ в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела в течение последнего месяца диеты отмечено снижение концентрации глюкозы в крови по сравнению с уровнем глюкозы у животных, получавших ВЖД 3 месяца. При этой же дозе экстракта выявлено увеличение содержания гликогена в печени, которое, хотя и оставалось сниженным по сравнению с контрольной группой, но статистически значимо увеличилось по сравнению с содержанием гликогена в печени крыс, которым ЭКДШ не вводился. При введении экстракта в дозе 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела аналогичного эффекта не наблюдалось (таблица 4.1).

Снижение концентрации гликогена в печени крыс обусловлено увеличением активности фосфоорилазы в 2,0 раза через 2 месяца диеты и в 2,4 раза через 3 месяца диеты (таблица 4.2). При введении ЭКДШ в обеих дозах активность фосфоорилазы гликогена снижалась до значений интактных животных. Об активации процесса гликогенолиза свидетельствуют результаты исследования активности фосфоглюкомутазы (таблица 4.2), при определении которой учитывался фосфор, отщепляемый от глюкозо-1-фосфата [338]. Установлено, что кормление животных ВЖД вызывает увеличение активности фосфоглюкомутазы в 1,7 и 6,1 раза через 2 месяца и 3 месяца ВЖД, соответственно. Применение ЭКДШ нормализовало активность фермента до значений интактных животных.

Снижение концентрации гликогена в печени может быть следствием уменьшения концентрации глюкозо-6-фосфата, который в норме активирует гликогенсинтазу и ингибирует фосфоорилазу гликогена. На концентрацию глюкозо-6-фосфата влияют процессы фосфорилирования свободной глюкозы под действием гексокиназы и глю-

кокиназы и дефосфорилирование под действием глюкозо-6-фосфатазы.

Таблица 4.2 – Активность фосфоглюкомутаза (мкмоль Рн·г⁻¹ амин⁻¹), фосфорилазы гликогена (мкмоль Рн·г⁻¹ амин⁻¹) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент	
	Фосфоглюкомутаза	Фосфорилаза гликогена
Контроль	6,24±0,36	0,73±0,20
ВЖД 2 месяца	3,69±0,29 ¹	1,49±0,20 ¹
ВЖД 3 месяца	1,02±0,08 ^{1,2}	2,00±0,32 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	6,28±0,68 ^{2,3}	0,82±0,17 ^{2,3}
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	5,08±0,76 ³	0,79±0,08 ^{2,3}

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

При изучении активности ферментов гексокиназы и глюкокиназы установлено (таблица 4.3), что развитие ИР сопровождалось снижением активности обоих ферментов, причем снижение активности глюкокиназы через 3 месяца кормления ВЖД выражено в большей степени, чем гексокиназы. Это, возможно, связано с тем, что активность глюкокиназы, в отличие от гексокиназы, регулируется инсулином. Снижение активности гексокиназы может быть обусловлено уменьшением поступления глюкозы в печень вследствие изменения свойств мембран.

Таблица 4.3 – Активность гексокиназы (мкмоль НАДФ·г⁻¹ ач⁻¹), глюкокиназы (мкм НАДФ·г⁻¹ ач⁻¹) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент	
	Гексокиназа	Глюкокиназа
Контроль	38,7±2,40	72,1±14,15
ВЖД 2 месяца	18,8±1,30 ¹	62,4±8,65
ВЖД 3 месяца	21,4±2,70 ¹	22,3±3,85 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	32,6±1,30 ^{1,2,3}	98,7±9,95 ^{2,3}
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	36,0±0,85 ^{2,3}	27,4±3,10 ^{1,2}

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Выявлен нормализующий эффект ЭКДШ на активность гексокиназы в обеих дозах, на активность глюкокиназы – только при дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела.

Снижение активности фосфофруктокиназы и альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфата при развитии ИР свидетельствует об ингибировании гликолиза (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Активность фосфофруктокиназы (мкмоль диоксиацетонфосфата·г⁻¹·мин⁻¹), альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфата (мкмоль диоксиацетонфосфата·г⁻¹·мин⁻¹) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент	
	ФФК	Альдолаза Ф-1,6-БФ
Контроль	29,2±1,70	114±11,1
ВЖД 2 месяца	8,13±0,75 ¹	38,1±5,18 ¹
ВЖД 3 месяца	6,19±0,26 ^{1,2}	47,0±2,83 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	8,47±0,44 ^{1,3}	73,8±10,80 ^{1,2,3}
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	7,97±0,62 ^{1,3}	87,7±12,85 ^{2,3}

Примечание: 1. ФФК – фосфофруктокиназа, альдолаза Ф-1,6-БФ – альдолаза фруктозо-1,6-бисфосфата. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Применение ЭКДШ в обеих дозах статистически значимо увеличило активность данных ферментов по сравнению с активностью ферментов у животных, кормленных ВЖД, но не до уровня интактных животных.

Однако у животных, кормленных ВЖД в течение 3-х месяцев, обнаружено повышение активности пируватдегидрогеназы (таблица 4.5) в 1,8 раза, что, возможно, вызывает накопление ацетил-КоА, используемого для синтеза жирных кислот и ТГ, обуславливающих развитие стеатогепатоза при ИР [76].

Таблица 4.5 – Активность пируватдегидрогеназы (нмоль феррицианида·г⁻¹·мин⁻¹), α-кетоглутаратдегидрогеназы (нмоль феррицианида·г⁻¹·мин⁻¹) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент	
	ПДГ	α-КГДГ
Контроль	143±19,9	193±20,6
ВЖД 2 месяца	134±10,0	100±15,3 ¹
ВЖД 3 месяца	270±16,3 ¹	118±11,7 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	153±23,9 ³	145±20,3 ³
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	195±31,0 ³	111±11,1 ¹

Примечание: 1. ПДГ – пируватдегидрогеназа, α-КГДГ – α-кетоглутаратдегидрогеназа. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Следствием снижения уровня пирувата при ингибировании гликолиза может быть дефицит щавелевоуксусной кислоты, образующейся при карбоксилировании пирувата. Это приводит к уменьшению функционирования цикла трикарбоновых кислот и подтверждается снижением активности α -кетоглутаратдегидрогеназы в 1,6 раза через 3 месяца ВЖД. Выявлен нормализующий эффект ЭКДШ в обеих дозах на активность пируватдегидрогеназы и в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела на активность α -кетоглутаратдегидрогеназы.

Известно, что развитие ИР приводит к активации процесса глюконеогенеза из аминокислот, высвобождающихся при распаде белков периферических тканей. Изучение активности ключевых ферментов глюконеогенеза показало, что при кормлении животных ВЖД в течение 3-х месяцев статистически значимо увеличивается активность фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы в 2,8 и 2,4 раза, соответственно (таблица 4.6). Применение ЭКДШ нормализовало активность данных ферментов в обеих применяемых дозах до значений интактных животных. Активация глюкозо-6-фосфатазы при развитии ИР приводит к образованию свободной глюкозы, которая поступает в кровь, усиливая гипергликемию.

Таблица 4.6 – Активность фруктозо-1,6-бисфосфатазы (мкмоль Рн·г⁻¹·мин⁻¹), глюкозо-6-фосфатазы (мкмоль Рн·г⁻¹·мин⁻¹) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент	
	Ф-1,6-БФаза	Г-6-Фаза
Контроль	6,55±0,37	2,90±0,42
ВЖД 2 месяца	5,75±0,41	6,25±1,26
ВЖД 3 месяца	18,6±1,50 ¹	6,95±0,70 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	7,54±0,08 ³	3,81±0,29 ³
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	6,10±0,65 ³	3,86±0,83 ³

Примечание: 1. Ф-1,6-БФаза – фруктозо-1,6-бисфосфатаза, Г-6-Фаза – глюкозо-6-фосфатаза. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Инсулин стимулирует интенсивность пентозофосфатного пути распада глюкозы за счет индукции синтеза глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (таблица 4.7).

Как следует из таблицы 4.7, при развитии инсулинорезистентности отмечалось снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, в результате действия которых образуется НАДФН, необходимый для синтеза ХС и высших жирных кислот. Возможно, это позволяет сберечь глюкозо-6-фосфат

для процесса гликолиза. Применение ЭКДШ не изменило активности исследуемых ферментов.

Таблица 4.7 – Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (мкмоль НАДФ·г⁻¹·ч⁻¹) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент	
	Г-6-ФДГ	6-ФГДГ
Контроль	164±18,9	157±8,8
ВЖД 2 месяца	51,5±7,09 ¹	114±9,9 ¹
ВЖД 3 месяца	47,2±11,03 ¹	78,1±6,81 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	37,4±5,88 ¹	86,4±12,3 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	48,8±11,60 ¹	91,2±8,00 ¹

Примечание: 1. Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-ФГДГ – 6-фосфоглюконатдегидрогеназа. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Таблица 4.8 – Активность рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов (мкмоль рибозо-5-фосфата·г⁻¹·мин⁻¹), транскетолазы (мкмоль седогептулозо-7-фосфата·г⁻¹·мин⁻¹) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент	
	P-5-ФМФ	ТК
Контроль	4,04±0,50	2,32±0,26
ВЖД 2 месяца	2,46±0,25 ¹	2,65±0,30
ВЖД 3 месяца	6,02±0,46 ^{1,2}	4,93±0,53 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	4,59±0,37 ^{2,3}	3,00±0,16 ³
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	3,14±0,48 ³	2,31±0,32 ³

Примечание: 1. ТК – транскетолаза, P-5-ФМФ – рибозо-5-фосфат метаболизирующие ферменты. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

При кормлении животных ВЖД в течение 2-х месяцев снижалась активность рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов (таблица 4.8) в 1,6 раза и не изменялась активность транскетолазы. Через 3 месяца диеты отмечено увеличение активности рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов и транскетолазы в 1,5 и 2,1 раза, соответственно. Активация неокислительной ветви пентозофосфатного пути при развитии ИР может являться дополнительным источником глицеральдегид-3-фосфата, используемого в гликолизе. ЭКДШ в обеих применяемых дозах оказывал нормализующее влияние на активность рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов и транскетолазы в печени крыс.

При кормлении животных ВЖД отмечено статистически значимое увеличение содержания ТГ в печени крыс: через 2 месяца исследуемый показатель повышался более чем в 2 раза, через 3 месяца – в 3 раза. Полученные результаты обусловлены развитием ИР, при которой снижается антилипидный эффект инсулина и происходит усиленный синтез ТГ из свободных жирных кислот, высвобождаемых из жировой ткани. Использование ЭКДШ в обеих дозах не оказывало эффекта на уровень ТГ в печени (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Содержание холестерина и триацилглицеролов (мг/г) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель	
	ХС	ТГ
Контроль	2,51±0,07	13,1±0,42
ВЖД 2 месяца	6,11±0,61 ¹	28,9±0,46 ¹
ВЖД 3 месяца	8,18±0,69 ^{1,2}	39,6±0,82 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	5,63±0,27 ^{1,2}	40,0±0,62 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	7,11±0,87 ¹	40,7±0,78 ¹

Примечание: 1. ХС – холестерол, ТГ – триацилглицеролы. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца.

Содержание животных на ВЖД привело к увеличению содержания ХС в печени: в 2,4 раза – через 2 месяца, в 3,2 раза – через 3 месяца диеты. ЭКДШ, применяемый в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела, статистически значимо снижал уровень ХС в печени по сравнению с животными, находящимися на ВЖД 3 месяца (таблица 4.9). Между содержанием ХС и ТГ в печени выявлена положительная корреляционная взаимосвязь ($r_s=0,76$, $P=0,000001$).

Особенности путей обмена глюкозы в печени крыс при моделировании инсулинорезистентности представлены на рисунке 4.4.

Усиление синтеза триацилглицеролов в печени является компенсаторным механизмом, препятствующим накоплению свободных жирных кислот, высвобождающихся при липолизе из жировой ткани, уменьшающем их липотоксический эффект, связанный с нарушением функции лизосом. Увеличение содержания липидов в печени может быть также обусловлено избыточным поступлением их с пищей, нарушением окисления жирных кислот и изменением экспорта триацилглицеролов из печени в составе липопротеинов очень низкой плотности. Для оценки синтеза и метаболизма транспортных форм липидов в печени было изучено содержание липидов в сыворотке крови.

Как следует из данных рисунка 4.5, в сыворотке крови крыс, питающихся ВЖД, отмечено увеличение уровня триацилглицеролов по сравнению с интактными животными, что, возможно, обусловлено уси-

лением их синтеза и выведением из печени в составе липопротеинов очень низкой плотности. Нарушения метаболизма этого класса липопротеинов можно связать с изменением активности липопротеинлипазы и печеночной триацилглицероллипазы, регулируемой инсулином. Вероятно, увеличение синтеза триацилглицеролов происходит с большей скоростью, чем выведение из печени, а ускорение экспорта триацилглицеролов не способно нормализовать их содержание в печени. При инсулинорезистентности снижается тормозящее действие инсулина на высвобождение липопротеинов очень низкой плотности в печени, вследствие чего нарушается баланс между липопротеинами очень низкой плотности, поступающими из кишечника, и липопротеинами очень низкой плотности, высвобождающимися из печени. Выявлен позитивный эффект при введении ЭКДШ в обеих применяемых дозах: концентрация ТГ хотя и оставалась более высокой, чем у интактных животных, но статистически значимо уменьшилась по сравнению с уровнем триацилглицеролов в сыворотке крови крыс, находящихся на ВЖД в течение 3-х месяцев.

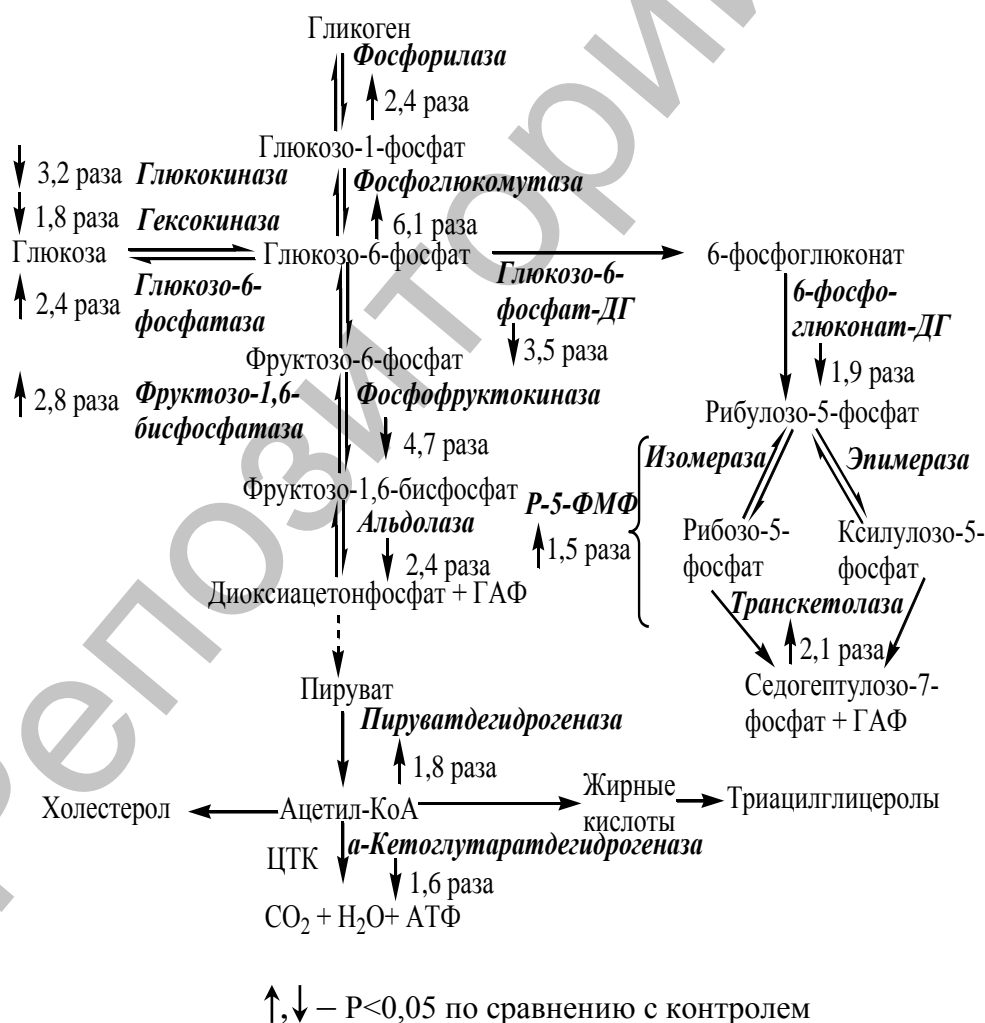
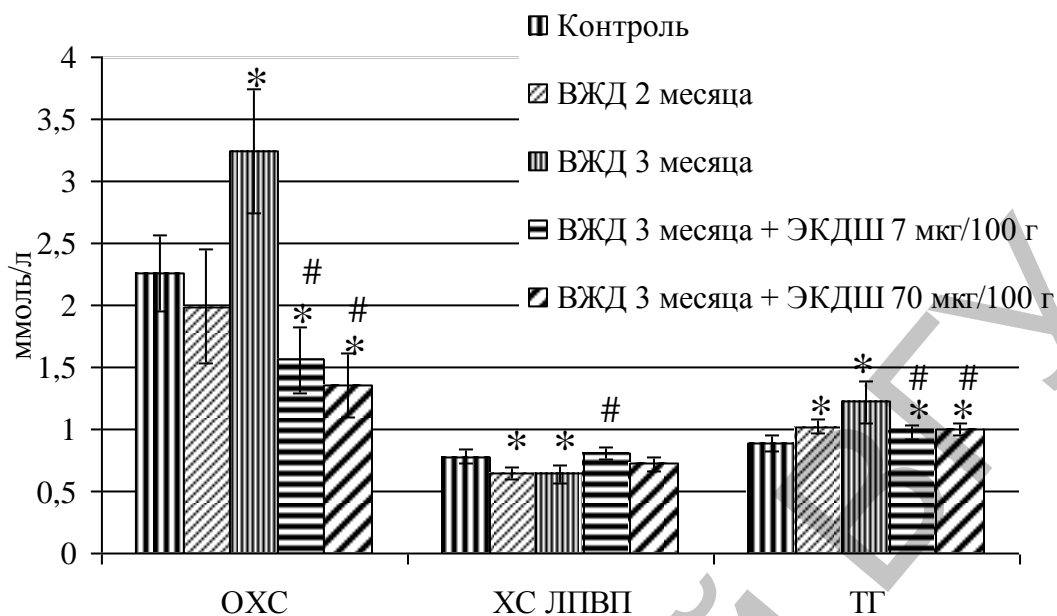


Рисунок 4.4 – Активность ферментов обмена глюкозы в печени при развитии ИР (через 3 месяца ВЖД).



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # $P < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД 3 месяца

Рисунок 4.5 – Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триацилглицеролов (ТГ) в сыворотке крови крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ.

В крови крыс, питавшихся ВЖД 3 месяца, выявлена гиперхолестеремия, которая, возможно, связана с нарушением рецепторного захвата липопротеинов печенью и периферическими тканями при развитии инсулинорезистентности. При применении экстракта в обеих дозах отмечено статистически значимое снижение уровня общего холестерина в крови. ВЖД вызывала снижение уровня ХС ЛПВП, что предотвращалось введением ЭКДШ в обеих дозах.

Нарушению обмена липидов способствует изменение содержания гормонов, регулирующих энергетический обмен, – инсулина и адипонектина. Известно, что при развитии стеатогепатоза только 60% ТГ печени синтезируется из свободных жирных кислот, образующихся при периферическом липолизе, 25% – из жирных кислот, синтезированных *de novo*, 15% – из поступающих с пищей. Ключевым ферментом, регулирующим синтез ТГ, является ацетил-КоА-карбоксилаза, который активируется инсулином и грелином и ингибируется адипонектином. Проведенные исследования показали, что концентрация инсулина в крови крыс повышалась по мере увеличения длительности содержания животных на ВЖД: отмечалась тенденция к увеличению через 2 месяца диеты и статистически значимое увеличение в 1,9 раза через 3 месяца диеты (таблица 4.10).

Эти результаты подтверждают данные о количественных взаимоотношениях между накоплением липидов в печени и степенью ИР. Вероятно, при развитии ИР путь синтеза жирных кислот сохраняет чувствительность к инсулину, что усиливает накопление ТГ в печени. ЭКДШ в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела снижал уровень инсулина в крови до значений интактных животных.

В сыворотке крыс, содержащихся на ВЖД 3 месяца, выявлено снижение содержания адипонектина (таблица 4.10). Показано, что низкая концентрация адипонектина коррелирует с высоким содержанием липидов в печени и нарушением метаболизма хиломикронов и ЛПОНП. Не обнаружено позитивного влияния ЭКДШ на данный показатель.

Таблица 4.10 – Концентрация инсулина (пмоль/л), адипонектина (пг/мл), лептина (пг/мл) в сыворотке крови крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель		
	Инсулин	Адипонектин	Лептин
Контроль	92,6±10,31	8888±358	3554±189
ВЖД 2 месяца	144±21,9 ³	7799±406	2956±259
ВЖД 3 месяца	163±13,6 ¹	7443±492 ¹	2601±222 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	119±12,1 ²	7221±633 ¹	2608±237 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	133±7,2 ¹	7307±518 ¹	2799±270 ¹

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца; ⁴P = 0,05–0,1 по сравнению с контролем; ⁵P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ⁶P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Таблица 4.11 – Концентрация кортикостерона (нмоль/л), TNF-α (пг/мл) в сыворотке крови крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель	
	TNF-α	Кортикостерон
Контроль	7,09±0,80	974±91,6
ВЖД 2 месяца	33,2±1,67 ¹	1370±154 ¹
ВЖД 3 месяца	51,2±0,84 ^{1,2}	1461±128 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	54,7±2,52 ¹	938±138,8 ^{3,5}
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	51,5±0,97 ¹	999±211,3 ⁶

Примечание: 1. TNF-α – фактор некроза опухоли-α. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца; ⁴P = 0,05–0,1 по сравнению с контролем; ⁵P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ⁶P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Уровень лептина в сыворотке крови крыс, находящихся на ВЖД 2 месяца, не изменялся по сравнению с контролем (таблица 4.10). Через 3 месяца ВЖД уровень лептина снизился в 1,4 раза и не изменился при введении ЭКДШ в обеих применяемых дозах. Полученные результаты отличаются от данных других исследователей, в которых показано увеличение уровня лептина при развитии ИР [117]. Возможной причиной отсутствия повышения концентрации лептина может быть повышение секреции фактора некроза опухоли- α (таблица 4.11), концентрация которого увеличилась в 4,7 раза и 7,2 раза через 2 и 3 месяца ВЖД, соответственно, поскольку показано, что длительное воздействие TNF- α на адипоциты приводит к снижению секреции лептина [129]. ЭКДШ не изменил концентрацию фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови крыс, находящихся на ВЖД.

В сыворотке крови крыс, получавших ВЖД, выявлено увеличение концентрации кортикостерона в 1,4 и 1,5 раза через 2 и 3 месяца, соответственно, что согласуется с данными других исследователей [131, 266]. Применение ЭКДШ в обеих дозах нормализовало уровень кортикостерона до значений интактных животных. Увеличение уровня кортикостерона может способствовать снижению выработки лептина [112].

Выявленные гормонально-метаболические изменения в сыворотке крови и печени при моделировании ИР характеризовались: 1) положительной корреляционной связью между массой тела и содержанием ХС ($r_s=0,79$, $P=0,000001$), ТГ ($r_s=0,86$, $P=0,00001$) в печени, TNF- α ($r_s=0,89$, $P=0,000001$), ТГ ($r_s=0,63$, $P=0,0003$), глюкозы ($r_s=0,83$, $P=0,00001$), кортикостерона ($r_s=0,41$, $P=0,006$), инсулина ($r_s=0,50$, $P=0,007$) в сыворотке крови и отрицательной корреляционной связью между массой тела и ХС ЛПВП ($r_s=-0,46$, $P=0,043$); 2) положительной корреляционной связью между уровнем инсулина и глюкозы ($r_s=0,36$, $P=0,02$), ХС печени ($r_s=0,42$, $P=0,027$), ТГ печени ($r_s=0,35$, $P=0,037$), TNF- α ($r_s=0,38$, $P=0,04$) и отрицательной корреляционной связью с уровнем адипонектина ($r_s=-0,39$, $P=0,007$); 3) положительной корреляционной связью между уровнем TNF- α и содержанием ХС ($r_s=0,73$, $P=0,00001$) и ТГ ($r_s=0,93$, $P=0,00001$) в печени, глюкозы в сыворотке крови ($r_s=0,84$, $P=0,00001$) и отрицательной корреляционной связью с уровнем лептина ($r_s=-0,57$, $P=0,001$); 4) положительной корреляционной связью между уровнем кортикостерона и ХС печени ($r_s=0,37$, $P=0,05$), ТГ печени ($r_s=0,52$, $P=0,005$), глюкозы ($r_s=0,39$, $P=0,04$); 5) отрицательной корреляционной связью между уровнем адипонектина и ХС печени ($r_s=-0,48$, $P=0,010$), инсулина ($r_s=-0,39$, $P=0,007$) и глюкозы ($r_s=-0,35$, $P=0,045$).

Изменение синтеза липопротеинов может быть обусловлено снижением белоксинтезирующей функции печени при моделировании

инсулинорезистентности, что доказывается результатами изучения содержания белка в печени. Исследование содержания белка в печени крыс выявило статистически значимое снижение данного показателя у животных, находящихся на ВЖД в течение 3-х месяцев (таблица 4.12), и увеличение содержания РНК через 2 и 3 месяца ВЖД.

Таблица 4.12 – Содержание общего белка (мг/г), ДНК и РНК (мг/г) в печени крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель		
	Общий белок	ДНК	РНК
Контроль	247±12,6	3,15±0,18	8,14±0,28
ВЖД 2 месяца	230±10,6	2,97±0,08	9,40±0,52 ¹
ВЖД 3 месяца	217±10,4 ¹	3,00±0,20	10,2±0,47 ¹
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	263±8,1 ²	3,08±0,17	8,37±0,63 ²
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	222±9,8 ³	3,42±0,20	9,71±0,30 ¹

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Применение ЭКДШ в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела повысило содержание белка до уровня интактных животных и нормализовало содержание РНК, а при использовании ЭКДШ в дозе 70 мкг/100 г массы тела отмечены тенденция к нормализации содержания белка в печени и отсутствие эффекта на содержание РНК (таблица 4.12).

Полученный результат может быть связан с содержанием в экстракте куколок дубового шелкопряда свободных аминокислот. Известно, что после приема богатой белками пищи 57% полученных аминокислот окисляется до мочевины, 23% в неизменном виде попадает в общий кровоток, 6% используется для биосинтеза белков плазмы и 14% депонируется в печени для синтеза белков организма.

В данном случае, вероятно, свободные аминокислоты используются для биосинтеза белков печени, поскольку не выявлено изменений в содержании общего белка в сыворотке крови (таблица 4.13).

Исследование содержания альбумина в крови показало, что при содержании животных на высокожировой диете в течение 2-х и 3-х месяцев отмечено достоверное снижение содержания альбумина (таблица 4.13). Это свидетельствует о нарушении белоксинтезирующей функции, что может быть обусловлено накоплением липидов в печени.

При введении малой дозы экстракта содержание альбумина остается сниженным, а при введении большой дозы препарата – нормализуется до значений интактных животных. Это подтверждает предположение, что поступающие с экстрактом аминокислоты используются для потребности клеток печени, а не для биосинтеза экспортных белков.

Таблица 4.13 – Показатели азотистого обмена в сыворотке крови крыс при моделировании инсулинорезистентности и применении экстракта куколок дубового шелкопряда ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

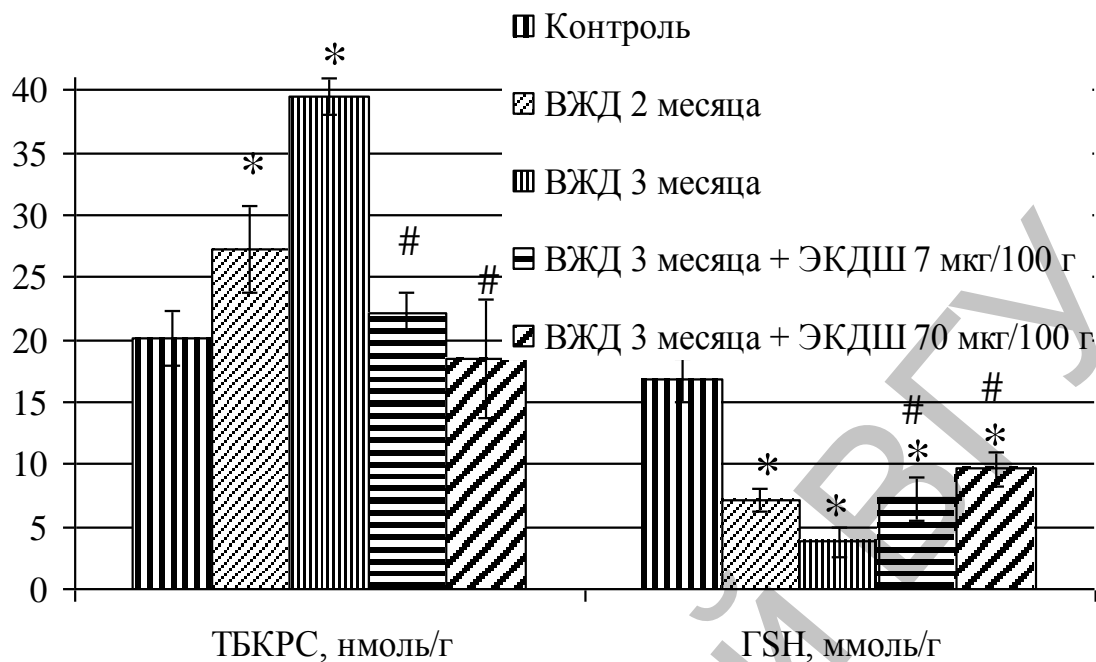
Группы	Показатель			
	Альбумин, г/л	Общий белок, г/л	Мочевина, ммоль/л	МК, мкмоль/л
Контроль	40,05±4,31	64,5±10,96	5,66±0,68	104,0±17,3
ВЖД 2 месяца	36,72±2,34 ¹	67,2±5,56	5,52±0,55	104,4±21,5
ВЖД 3 месяца	36,24±2,99 ¹	70,1±12,84	4,90±0,51 ¹	110,3±14,6
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	33,83±3,04 ¹	68,1±4,99	5,46±0,44 ²	102,1±21,0
ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г	37,01±5,81	74,6±19,81	4,72±0,76 ¹	101,4±21,6

Примечание: 1. МК – мочевая кислота. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Высокожировая диета в течение 3-х месяцев вызывает уменьшение содержания мочевины в сыворотке крови (таблица 4.13). Аналогичные изменения отмечены и в группе животных, получавших большую дозу препарата. Полученные результаты могут быть следствием снижения скорости катаболизма белков. Нормализация содержания мочевины в сыворотке крови при введении экстракта в малой дозе до значений контрольных животных может быть обусловлена стимуляцией мочевинообразования за счет содержания в составе экстракта аминокислот аспартата и орнитина, участвующих в синтезе мочевины, а также аминокислот, необходимых для построения мембран (метионин, этаноламин).

Не обнаружено отличий в содержании мочевой кислоты во всех экспериментальных группах животных, которая является одним из конечных продуктов метаболизма нуклеиновых кислот. Однако для того, чтобы сделать вывод о влиянии экстракта на регенераторные процессы в печени, необходимо дополнительно исследовать содержание нуклеиновых кислот в печени.

Положительный эффект ЭКДШ может быть объяснен его антиоксидантными свойствами, поскольку известно, что в основе развития стеатогепатоза при ИР лежит активация процессов свободно-радикального окисления.



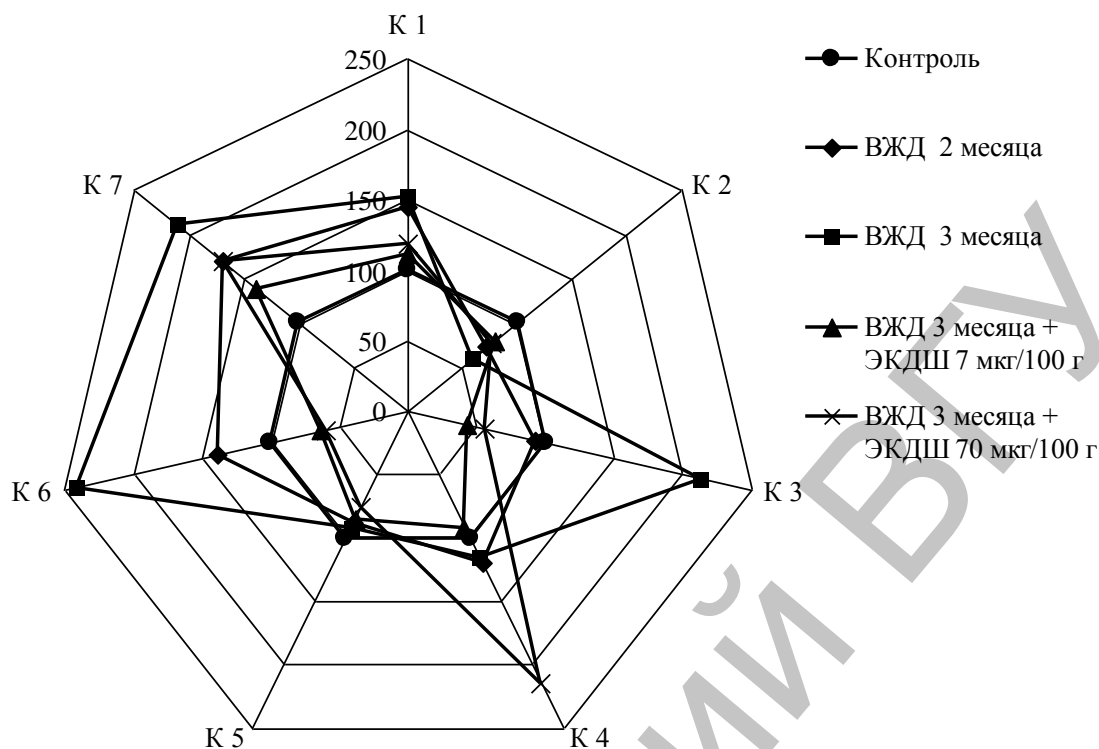
* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # $P < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД 3 месяца

Рисунок 4.6 – Содержание ТБК-реагирующих субстанций и восстановленного глутатиона (GSH) в печени при моделировании ИР и применении ЭКДШ.

Установлено, что содержание животных на ВЖД вызывало достоверное увеличение содержания ТБК-реагирующих субстанций в печени на 35% через 2 месяца диеты и на 96% через 3 месяца диеты и снижение уровня восстановленного глутатиона на 57,7% и 77,5%, соответственно (рисунок 4.6).

При использовании экстракта в обеих дозах уровень ТБК-реагирующих субстанций снижался до значений контрольных животных; уровень восстановленного глутатиона повышался на 35,5% и 20,8% по сравнению со значениями у крыс, находившихся на ВЖД 3 месяца, но оставался сниженным по сравнению с контрольными животными.

Изменения гормональных и метаболических показателей сыворотки крови крыс характеризуются изменениями соответствующих гормонально-метаболических коэффициентов (рисунок 4.7). Наибольшие изменения отмечены в значениях коэффициентов для животных, получавших ВЖД. Корректирующее действие экстракта способствует нормализации значений коэффициентов при его введении в течение последнего месяца эксперимента.



Примечание: К – коэффициент

Рисунок 4.7 – Количественная характеристика гормонально-метаболических коэффициентов при моделировании инсулинорезистентности и применении ЭКДШ.

При анализе коэффициентов, характеризующих гормонально-метаболические взаимосвязи, установлено, что развитие ИР сопровождается изменением величин коэффициентов (таблицы 4.14–4.15).

Таблица 4.14 – Величины биохимических коэффициентов при моделировании ИР ($M \pm m$)

Коэффициент	Группа животных		
	Контроль	ВЖД 2 месяца	ВЖД 3 месяца
1	6,99±0,29	10,13±0,36 ¹	10,59±0,69 ¹
2	3,43±0,13	2,44±0,31 ¹	1,98±0,26 ¹
3	1,97±0,30	1,84±0,24	4,20±0,58 ^{1,2}
4	20,4±5,31	24,5±2,76	23,7±3,97
5	0,81±0,02	0,70±0,03 ¹	0,73±0,03 ¹
6	1,44±0,11	2,01±0,16 ¹	3,47±0,23 ^{1,2}
7	1,30±0,05	2,20±0,09 ¹	2,74±0,06 ¹

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца; ⁴P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ⁵P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

Как следует из данных таблицы 4.14, отмечено увеличение коэффициента 1 – в 1,4 и 1,5 раза, коэффициента 6 – в 1,4 и 2,4 раза, коэффициента 7 – в 1,7 и 2,1 раза через 2 и 3 месяца содержания животных на ВЖД, соответственно; коэффициента 3 – в 2,1 раза через 3 месяца ВЖД.

Величина коэффициента 2 уменьшилась в 1,4 и 1,7 раза, коэффициента 5 – в 1,2 и 1,1 раза через 2 и 3 месяца содержания животных на ВЖД. Величина коэффициента 4 не изменилась при развитии ИР у крыс. При применении ЭКДШ в обеих дозах установлена нормализация величин коэффициентов 1, 2, 3, 6.

Величина коэффициента 6 не отличалась от контроля при применении ЭКДШ в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела. Величина коэффициента 7 снижалась по сравнению с коэффициентом у животных, находящихся на ВЖД 3 месяца, но оставалась увеличенной по сравнению с контролем (таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Величины биохимических коэффициентов при моделировании ИР и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Коэффициент	Группа животных		
	Контроль	ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 7 мкг/100 г	ВЖД 3 месяца + ЭКДШ 70 мкг/100 г
1	6,99±0,29	7,78±0,39 ^{2,3}	8,34±0,59 ^{4,5}
2	3,43±0,13	2,68±0,34	2,62±0,40
3	1,97±0,30	0,85±0,24 ^{2,3,4}	1,07±0,28 ³
4	20,4±5,31	18,8±1,66	43,8±7,04
5	0,81±0,02	0,69±0,03 ¹	0,62±0,05 ¹
6	1,44±0,11	0,93±0,24 ^{2,3}	0,87±0,13 ^{1,2,3}
7	1,30±0,05	1,79±0,07 ^{1,2,3}	2,20±0,08 ^{1,3}

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ²P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ³P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца; ⁴P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 2 месяца; ⁵P = 0,05–0,1 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца.

В таблице 4.16 представлены результаты оценки корреляционной зависимости величин биохимических коэффициентов от различных показателей.

Из анализа таблицы 4.16 следует, что при сравнении величин 7 биохимических коэффициентов с гормональными и метаболическими показателями выявлены статистически значимые корреляционные связи, в основном, средней силы.

Таблица 4.16 – Корреляционная зависимость величин биохимических коэффициентов от различных показателей

Коэффициент	Показатель	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, P
1	Масса тела	$r_s = 0,68$	$P = 0,001$
	ХС печени	$r_s = 0,80$	$P = 0,00002$
	ТГ печени	$r_s = 0,71$	$P = 0,0005$
	Инсулин	$r_s = 0,39$	$P = 0,048$
	Кортикостерон	$r_s = 0,47$	$P = 0,010$
	TNF- α	$r_s = 0,56$	$P = 0,019$
	ТГ сыворотки	$r_s = 0,56$	$P = 0,015$
2	Масса тела	$r_s = -0,52$	$P = 0,007$
	ТГ печени	$r_s = -0,62$	$P = 0,0008$
	ХС печени	$r_s = -0,42$	$P = 0,037$
	TNF- α	$r_s = -0,65$	$P = 0,0006$
	Кортикостерон	$r_s = -0,59$	$P = 0,0031$
	Глюкоза	$r_s = -0,58$	$P = 0,0022$
3	Масса тела	$r_s = 0,54$	$P = 0,020$
	ТГ печени	$r_s = 0,45$	$P = 0,049$
	Инсулин	$r_s = 0,39$	$P = 0,035$
	TNF- α	$r_s = 0,48$	$P = 0,050$
	ХС сыворотки	$r_s = 0,68$	$P = 0,0018$
	ТГ сыворотки	$r_s = 0,43$	$P = 0,035$
	Глюкоза	$r_s = 0,62$	$P = 0,0059$
5	Масса тела	$r_s = -0,51$	$P = 0,0056$
	ХС печени	$r_s = -0,46$	$P = 0,013$
	ТГ печени	$r_s = -0,53$	$P = 0,026$
	Инсулин	$r_s = -0,53$	$P = 0,005$
	TNF- α	$r_s = -0,43$	$P = 0,0048$
	Адипонектин	$r_s = 0,34$	$P = 0,098$
	Глюкоза	$r_s = 0,40$	$P = 0,034$
6	Масса тела	$r_s = 0,62$	$P = 0,0043$
	ХС печени	$r_s = 0,63$	$P = 0,0037$
	ТГ печени	$r_s = 0,70$	$P = 0,0007$
	TNF- α	$r_s = -0,32$	$P = 0,0008$
	Кортикостерон	$r_s = 0,41$	$P = 0,033$
	ТГ сыворотки	$r_s = 0,35$	$P = 0,046$
7	Масса тела	$r_s = 0,64$	$P = 0,0003$
	ХС печени	$r_s = 0,54$	$P = 0,0034$
	ТГ печени	$r_s = 0,48$	$P = 0,011$
	TNF- α	$r_s = 0,52$	$P = 0,0057$
	Кортикостерон	$r_s = 0,32$	$P = 0,041$
	Адипонектин	$r_s = -0,41$	$P = 0,047$
	ТГ сыворотки	$r_s = 0,38$	$P = 0,048$
	ХС ЛПВП	$r_s = -0,42$	$P = 0,020$

Наиболее тесные положительные корреляционные взаимосвязи найдены для коэффициента 1 (глюкоза/ХС ЛПВП) с массой тела, холестерином печени, триацилглицеролами печени и сыворотки, инсулином, кортикостероном и TNF- α . Из семи коэффициентов обнаружена статистически значимая корреляционная связь с концентрацией TNF- α , массой тела и триацилглицеролами печени в 6 случаях, содержанием ХС в печени в пяти случаях, кортикостерона и ТГ в сыворотке крови в четырех случаях, а также с содержанием инсулина в сыворотке крови в трех случаях.

Величины коэффициентов 2 (лептин/кортизол) и 5 (ОХС-ХС ЛПОНП/ОХС) находились с изучаемыми показателями в статистически значимой отрицательной корреляционной связи.

Анализ корреляционных связей коэффициента 7 (инсулин натощак (пмоль/л) \times глюкоза натощак (ммоль/л)/405), наряду со статистически значимой корреляционной положительной связью с массой тела, содержанием ХС и ТГ в печени, концентрацией TNF- α , кортикостероном и триацилглицеролами в сыворотке, продемонстрировал отрицательные корреляционные зависимости с концентрацией адипонектина и ХС ЛПВП сыворотки крови.

Обращает внимание, что между коэффициентами 1 и 6 (ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП) и массой тела, содержанием ТГ и ХС печени выявлены наиболее высокие величины коэффициентов корреляции. Следовательно, анализ корреляционных связей между коэффициентами, метаболическими и гормональными показателями позволяет целенаправленно выявлять патогенетические значимые зависимости (например, между концентрацией ХС ЛПВП, адипонектина, TNF- α в случае коэффициента 7).

Таким образом, по результатам исследований гормонально-метаболических показателей при моделировании инсулинорезистентности и применении ЭКДШ можно сделать следующие выводы:

- содержание крыс на высокожировой диете приводит к развитию инсулинорезистентности, степень выраженности которой зависит от продолжительности диеты;
- инсулинорезистентность характеризуется изменениями показателей метаболизма в печени (снижение содержания гликогена, накопление триацилглицеролов, холестерина, снижение содержания белка) и сыворотки крови (гипергликемия, гиперхолестеролемиа, гипоальфахолестеролемиа, гипертриацилглицеролемиа, гипоальбуминемия);
- водный экстракт куколок дубового шелкопряда и его компоненты обладают эффектом, снижающим проявления нарушений метаболизма, вызванных инсулинорезистентностью;

– наибольший позитивный эффект обнаружен при применении экстракта дубового шелкопряда в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы;

– полученные результаты являются этапом в разработке новой субстанции для профилактики инсулинорезистентности и гепатостеатоза у людей (фармация, валеология, терапия).

4.2 Исследование эффектов экстракта куколок дубового шелкопряда при нарушении метаболизма щитовидной железы, индуцированном дефицитом йода у крыс

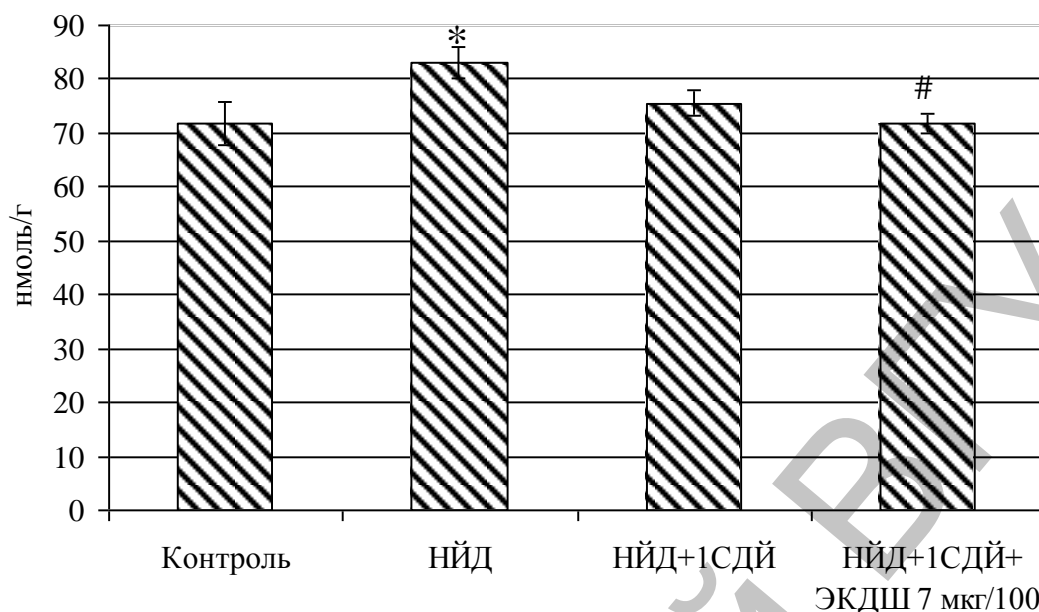
Йод является важнейшим незаменимым субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, играющих ключевую роль в регуляции важнейших метаболических путей в большинстве клеток. Йоддефицитные заболевания – одна из причин предотвратимых умственных дефектов и различных заболеваний, серьезность и необратимость которых зависит от степени недостаточности йода. Коррекцию метаболических нарушений йодного статуса проводят препаратами, содержащими йодид калия, которые пациенты принимают в течение длительного времени (6–12 месяцев и более). Для коррекции изменений, индуцированных дефицитом йода, более эффективным будет применение комплексного препарата, восполняющего не только недостаток йода, но и влияющего на процессы регенерации щитовидной железы и восстановление метаболических нарушений, тесно связанных с функцией щитовидной железы (например, окислительный метаболизм, липидный, углеводный обмен).

Для проведения экспериментального исследования использовался экстракт куколок дубового шелкопряда. Данный препарат содержит небольшое количество йода (5–7 мкг/л), а также обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

По данным Надольник Л.И. и соавт. (2010), развитие йоддефицитного состояния отмечается через 9 недель НЙД. Концентрация йодида в моче животных, содержащихся на НЙД, снижалась до $8,09 \pm 2,07$ мкг/л, что свидетельствует о выраженном дефиците йода. На протяжении последующих 3-х недель экскреция йода с мочой сохранялась сниженной.

Содержание крыс на НЙД вызывало активацию перекисного окисления липидов в печени, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение содержания ТБКРС на 15,7% по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.8).

Применение КІ не вызвало изменений содержания ТБКРС, а ЭКДШ снизил данный показатель до значений контрольных животных.



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем, # $P < 0,05$ по сравнению с группой НЙД

Рисунок 4.8 – Влияние ЭКДШ на концентрацию ТБКРС в печени крыс, содержащихся на НЙД.

Установлено, что введение ЭКДШ и 1 СДЙ приводит к изменению некоторых показателей липидного и углеводного обмена в сыворотке крови крыс (таблица 4.17).

Отмечено повышение уровня ХС ЛПВП в 1,4 раза в крови крыс, получавших ЭКДШ+1СДЙ, в отличие от группы, получавшей только йодид калия (НЙД+1СДЙ). Снижение концентрации ТГ отмечено в группе, получавшей К1, по сравнению с группой контроль и НЙД; в группе НЙД+1СДЙ+ЭКДШ отсутствовали изменения данного показателя.

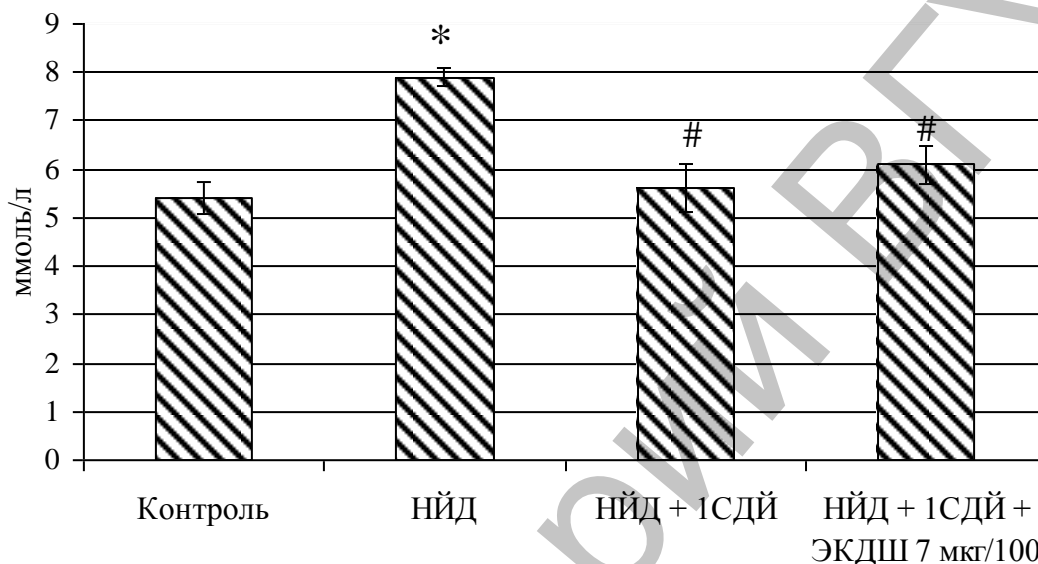
Таблица 4.17 – Влияние ЭКДШ на содержание ОХС, ХС ЛПВП и ТГ (ммоль/л) в сыворотке крови крыс, содержащихся на НЙД ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель		
	ОХС	ХС ЛПВП	ТГ
Контроль	2,01±0,05	0,43±0,02	0,79±0,02
НЙД	1,96±0,05 ¹	0,25±0,02 ¹	0,81±0,07
НЙД+1СДЙ	2,03±0,08 ²	0,24±0,03 ¹	0,62±0,02 ^{1,2}
НЙД+1СДЙ+ЭКДШ	2,19±0,05 ²	0,33±0,02 ^{1,2}	0,82±0,03

Примечание: 1. ОХС – общий холестерол, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ТГ – триацилглицеролы. 2. ¹ $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ² $P < 0,05$ по сравнению с группой НЙД.

Следствием длительного содержания крыс на диете с низким содержанием йода (рисунок 4.9) явилось повышение концентрации глюкозы в крови до $7,98 \pm 0,14$ ммоль/л.

Введение ЭКДШ и йодида калия сопровождалось нормализацией уровня глюкозы в сыворотке крови до значений контрольных животных (рисунок 4.9).



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # $P < 0,05$ по сравнению с группой НЙД

Рисунок 4.9 – Влияние ЭКДШ на концентрацию глюкозы в сыворотке крови крыс, содержащихся на НЙД.

Таким образом, при введении экстракта куколок дубового шелкопряда крысам, содержащимся на низкоiodной диете, в сыворотке крови снижается концентрация глюкозы и увеличивается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности на фоне уменьшения содержания ТБК-реагирующих субстанций в печени.

4.3 Оценка влияния однократного введения экстракта куколок дубового шелкопряда на секрецию кортикостерона

При внутрибрюшинном введении 100 мкл 0,15 М КС1 концентрация кортикостерона в сыворотке крови крыс по сравнению с контролем повысилась на 75,2%, при введении ЭКДШ в дозе 7 мкг/100 г массы тела – на 60,7% (рисунок 4.10).

Содержание кортикостерона в надпочечниках при внутривенном введении 100 мкл 0,15 М КСI увеличилось на 49,9%, при введении ЭКДШ – на 46,1% по сравнению с контролем (рисунок 4.10).

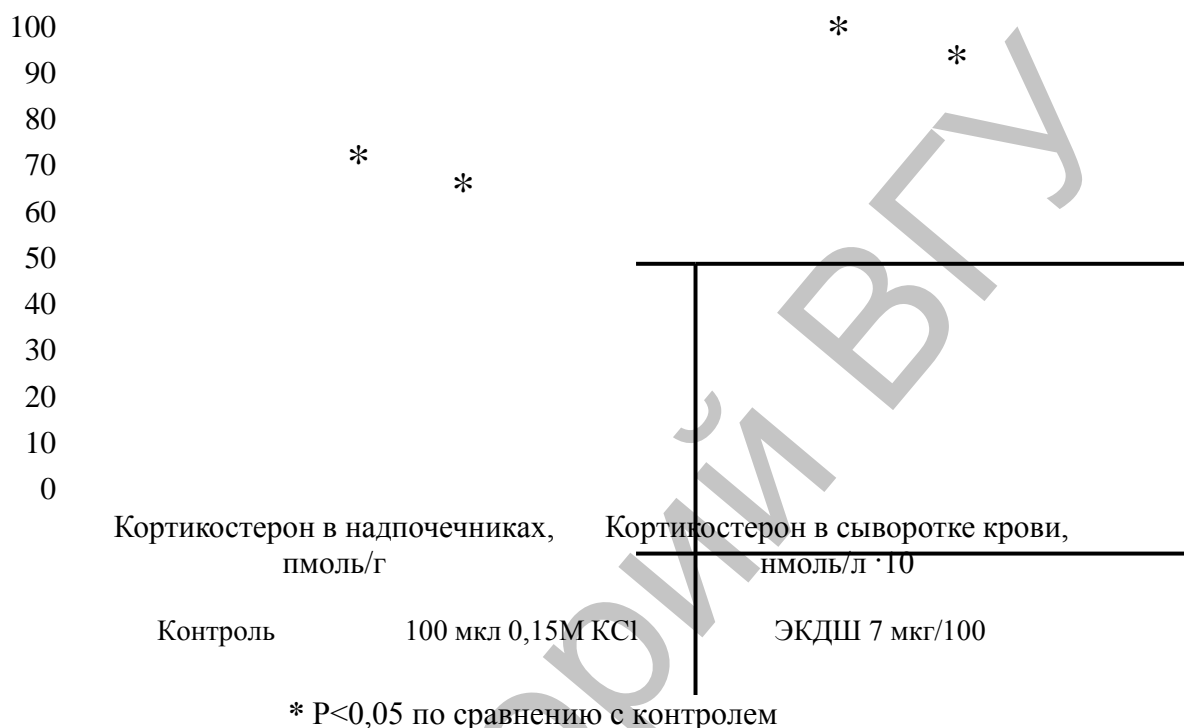


Рисунок 4.10 – Влияние ЭКДШ на секрецию кортикостерона.

Таким образом, экстракт куколок дубового шелкопряда не вызывает изменений в содержании кортикостерона в надпочечниках и сыворотке крови крыс.

4.4 Характеристика метаболизма при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и действия экстракта куколок дубового шелкопряда

Высокое содержание насыщенных жиров и холестерина в пище приводит к увеличению массы тела, развитию инсулинорезистентности и гиперлипидемии у людей и животных. Механизмы накопления липидов при их избыточном поступлении в организм включают повышение активности скавенджер рецепторов, содержания холестерина в атерогенных липопротеинах, маркеров воспаления, снижение экспрессии ферментов, участвующих в синтезе желчных кислот, и экскреции холестерина.

Используемые в настоящее время методы коррекции нарушений обмена липидов направлены, в основном, на снижение массы тела,

повышение чувствительности тканей к действию инсулина, ингибирование синтеза холестерина и нормализацию функции печени.

Однако многие из применяемых гиполипидемических препаратов не приводят к закономерным положительным результатам и обладают рядом побочных эффектов. В связи с этим продолжается поиск и оценивается эффективность природных биологически активных композиций, регулирующих метаболизм липидов и не проявляющих токсических эффектов. Одной из перспективных субстанций для коррекции метаболизма является экстракт куколок дубового шелкопряда.

При моделировании алиментарной гиперхолестеролемии в течение 5 суток и 10 суток обнаружено статистически значимое увеличение содержания глюкозы в сыворотке крови соответственно на 12,5% и 24,4% (таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Содержание глюкозы в сыворотке крови (моль/л), гликогена (мг/г) в печени при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель	
	Глюкоза	Гликоген
Контроль	5,28±0,17	13,6±0,79
ХС 5 суток	5,94±0,20 ¹	0,75±0,11 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	5,88±0,16 ¹	1,32±0,22 ^{1,2}
ХС 5 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	6,04±0,07 ¹	2,47±0,31 ^{1,2}
ХС 10 суток	6,81±0,30 ¹	1,16±0,29 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	5,71±0,19 ^{3,4}	1,37±0,06 ^{1,3}
ХС 10 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	5,81±0,19 ^{3,4}	2,32±0,20 ^{1,3}

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ХС 5 суток; ³P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток; ⁴P=0,05–0,1 по сравнению с контролем.

Гипергликемия может быть результатом нарушения захвата печенью глюкозы или повышением поступления глюкозы в кровь из печени вследствие активации гликогенолиза или глюконеогенеза. Как следует из таблицы 4.18, в печени крыс, получавших ХС, выявлено уменьшение содержания гликогена в 18,1 раза через 5 суток и в 11,7 раза через 10 суток эксперимента. Снижение уровня гликогена обусловлено, вероятно, нарушением процесса его синтеза, поскольку в печени снижена активность фосфорилазы гликогена и через 10 суток моделирования алиментарной гиперхолестеролемии – фосфоглюкомутазы (таблица 4.19). Выявлено уменьшение активности глюкозо-6-фосфатазы в 1,5 раза через 5 суток и в 2,0 раза через 10 суток введения ХС, что снижает выход глюкозы из печени в кровь. Гипергликемия может быть обусловлена нарушением фосфорилирования глюкозы в печени вследствие снижения активности гексокиназы и глюкокиназы

(таблица 4.20). Обнаружено снижение активности гексокиназы на 91,6% и 236%, глюкокиназы на 83,8% и 137% через 5 и 10 суток воспроизведения гиперхолестеролемии по сравнению с активностью этих ферментов в печени контрольных животных.

Таблица 4.19 – Активность фосфорилазы гликогена (мкмоль Рн·г⁻¹ æмин⁻¹), фосфоглюкомутазы (мкмоль Рн·г⁻¹ æмин⁻¹) в печени крыс при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель	
	Фосфорилаза гликогена	ФГМ
Контроль	1,48±0,23	5,91±0,48
ХС 5 суток	0,81±0,08 ¹	6,81±0,26
ХС 5 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	0,74±0,12 ¹	6,74±0,20
ХС 5 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	0,72±0,13 ¹	5,97±0,58
ХС 10 суток	0,81±0,12 ¹	8,37±0,61 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	1,25±0,41 ¹	9,49±0,38 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	0,99±0,20 ¹	9,15±0,20 ¹

Примечание: 1. ФГМ – фосфоглюкомутаза. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ХС 5 суток; ³P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток; ⁴P=0,05–0,1 по сравнению с контролем.

Таблица 4.20 – Активность гексокиназы (мкмоль НАДФ·г⁻¹·ч⁻¹), глюкокиназы (мкм НАДФ·г⁻¹ æч⁻¹), глюкозо-6-фосфатазы (мкмоль Рн·г⁻¹ æмин⁻¹) в печени крыс при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Фермент		
	Гексокиназа	Глюкокиназа	Глюкозо-6-фосфатаза
Контроль	34,9±1,41	92,5±12,04	1,64±0,26
ХС 5 суток	18,2±1,04 ¹	49,3±4,95 ¹	1,10±0,12 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	25,4±1,81 ^{1,2}	88,1±9,95 ²	0,82±0,16 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	30,0±0,80 ^{1,2}	82,0±4,56 ²	1,00±0,17 ¹
ХС 10 суток	10,4±1,23 ¹	38,8±6,08 ¹	0,80±0,13 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	32,7±1,53 ²	33,3±1,42 ¹	1,16±0,19
ХС 10 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	33,6±1,62 ²	27,4±5,25 ¹	2,43±0,46

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ХС 5 суток.

ЭКДШ в обеих дозах не предотвращал повышение уровня глюкозы в сыворотке крови крыс, получавших холестерол в течение 5 суток. При длительности введения холестерола 10 суток уровень глюкозы снижался по сравнению с соответствующим контролем и имел тенденцию к нормализации по сравнению с интактными животными. Содержание гликогена в печени хотя и оставалось ниже, чем у интактных животных, увеличивалось по отношению к соответствующему контролю у крыс, получавших обе дозы препарата. Активность фосфорилазы гликогена и фосфоглюкомутазы не изменялась в печени крыс, получавших ЭКДШ; активность глюкозо-6-фосфатазы нормализовалась в печени крыс, получавших ХС в течение 10 суток и ЭКДШ в обеих дозах. Интересен тот факт, что ЭКДШ в обеих применяемых дозах практически полностью нормализовал активность гексокиназы и предотвратил снижение активности глюкокиназы через 5 суток введения ХС.

Действие ЭКДШ на уровень глюкозы в крови может быть связано с влиянием экстракта на свойства мембраны, обусловленным антиоксидантным действием. Установлено, что алиментарная гиперхолестеролемиа вызывает активацию свободно-радикального окисления, что доказывается увеличением уровня ТБК-реагирующих субстанций в печени крыс в 1,3 раза и в 1,7 раза через 5 и 10 суток, соответственно, и снижением уровня восстановленного глутатиона в 1,4 и 1,5 раза, соответственно (таблица 4.21).

Таблица 4.21 – Содержание ТБК-реагирующих субстанций и уровень восстановленного глутатиона (нмоль/г) в печени крыс при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель	
	ТБКРС	Восстановленный глутатион
Контроль	27,9±2,13	18,2±1,45
ХС 5 суток	35,8±2,03 ¹	12,5±1,20 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	38,6±3,07 ¹	19,3±2,40 ²
ХС 5 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	34,0±2,23 ⁴	16,9±0,83 ²
ХС 10 суток	48,0±4,67 ¹	12,2±0,90 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	35,6±2,66 ^{1,3}	16,5±1,37 ³
ХС 10 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	34,2±3,09 ³	18,8±1,72 ³

Примечание: 1. ТБКРС – ТБК-реагирующие субстанции. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ХС 5 суток; ³P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток; ⁴P=0,05–0,1 по сравнению с контролем.

ЭКДШ не оказал выраженного влияния на содержание ТБК-реагирующих субстанций в печени крыс, получавших ХС в течение 5 суток, но в дозе 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии в течение 10 суток нормализовал уровень ТБК-реагирующих субстанций до значений интактных животных. Уровень восстановленного глутатиона нормализовался до значений интактных животных при использовании обеих доз ЭКДШ при введении ХС в течение 5 и 10 суток.

При моделировании алиментарной гиперхолестеролемии в течение 5 суток регистрировалось увеличение содержания общих липидов в печени в 2,1 раза, ХС – в 1,5 раза по сравнению с контролем (таблица 4.22). Через 10 суток введения ХС уровень общих липидов в печени повысился в 2,9 раза, ХС – в 1,6 раза.

Данные результаты обусловлены, вероятно, дополнительным поступлением липидов в организм крыс. Использование экстракта в обеих дозах не оказало влияния на содержание общих липидов в печени; содержание ХС в печени крыс, получавших ХС в течение 10 дней и экстракт в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела, уменьшилось по сравнению с соответствующим контролем, но сохранялось повышенным по отношению к значению контрольных животных.

Таблица 4.22 – Содержание общих липидов и холестерина в печени крыс (мг/г) при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Показатель	
	Общие липиды	Холестерол
Контроль	115±7,0	2,03±0,08
ХС 5 суток	245±21,9 ¹	3,03±0,14 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	267±18,0 ¹	3,04±0,28 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	267±10,6 ¹	2,81±0,16 ¹
ХС 10 суток	330±31,0 ¹	3,21±0,17 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	284±20,8 ¹	2,57±0,13 ^{1,2}
ХС 10 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	296±4,8 ¹	3,43±0,28 ¹

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток.

Увеличение содержания ХС в печени сопровождалось изменением липидного профиля сыворотки крови. Как следует из данных таблицы 4.23, при алиментарной гиперхолестеролемии в течение 5 суток выявлены статистически значимое увеличение содержания ОХС в сыворотке крови на 23% и ТГ на 36% и снижение уровня ХС ЛПВП на 29,2% по сравнению с контрольными животными.

Более длительное воспроизведение алиментарной гиперхолестеролемии характеризовалось аналогичными изменениями, которые были выражены в большей степени: уровень общего ХС увеличился на 56,5%, ТГ – на 174,2%, уровень ХС ЛПВП уменьшился на 25,8% (таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триацилглицеролов в сыворотке крови крыс (ммоль/л) при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

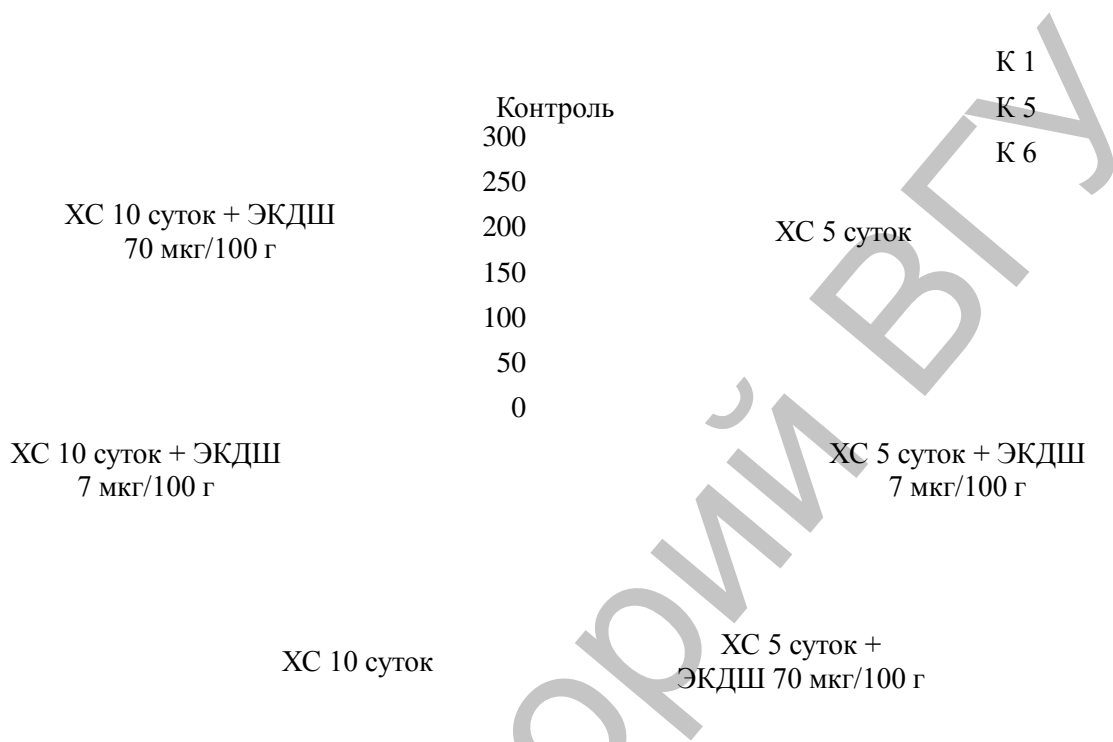
Группа животных	Показатель		
	ОХС	ХС ЛПВП	ТГ
Контроль	1,54±0,13	0,39±0,01	1,36±0,15
ХС 5 суток	1,90±0,08 ¹	0,33±0,02 ¹	1,85±0,16 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	1,43±0,11 ²	0,33±0,02 ¹	1,14±0,18 ²
ХС 5 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	1,52±0,10 ²	0,32±0,02 ¹	1,15±0,24 ²
ХС 10 суток	2,41±0,24 ¹	0,31±0,03 ¹	3,73±0,33 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	1,77±0,07 ³	0,81±0,03 ^{1,3}	2,59±0,37 ^{1,3}
ХС 10 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	1,35±0,13 ³	0,38±0,02 ³	1,93±0,32 ³

Примечание: 1. ОХС – общий холестерол, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ТГ – триацилглицеролы. 2. ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ХС 5 суток; ³P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток.

Полученные результаты могут быть следствием увеличения экспорта ХС из печени, уменьшением скорости метаболизма липопротеинов в кровеносном русле и снижением синтеза липопротеинов в печени. Экстракт в обеих дозах предотвращал увеличение уровня общего ХС и ТГ в сыворотке крови при воспроизведении алиментарной гиперхолестеролемии в течение 5 суток. При воспроизведении алиментарной гиперхолестеролемии в течение 10 суток экстракт в обеих дозах нормализовал уровень общего ХС в сыворотке крови до значений контрольных животных; в дозе 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела – нормализовал уровень ХС ЛПВП и ТГ; в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела – повысил уровень ХС ЛПВП и снизил уровень ТГ.

Изменения гормональных и метаболических показателей при алиментарной гиперхолестеролемии сопровождаются изменением

значений коэффициентов (рисунок 4.11). Наибольшие изменения значений коэффициентов зафиксированы в группе, получавшей холестерол 10 суток. Экстракт кукулок оказывает нормализующий эффект на значения коэффициентов.



Примечание: К – коэффициент

Рисунок 4.11 – Количественная характеристика гормонально-метаболических коэффициентов при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ.

По полученным результатам были рассчитаны метаболические биохимические коэффициенты (таблица 4.24).

Как следует из таблицы 4.24, при введении ХС величина коэффициента 1 увеличилась в 1,4 раза и 1,7 раза при длительности введения ХС 5 и 10 суток, соответственно. ЭКДШ в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела при воспроизведении алиментарной гиперхолестеролемии в течение 10 суток уменьшил величину данного коэффициента в 3,13 раза по отношению к соответствующему контролю и в 1,84 раза по отношению к интактным животным. При дозе 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела величина данного коэффициента не отличалась от контроля. При анализе коэффициента 5 не выявлено закономерностей в его изменении у крыс, получавших ХС и ЭКДШ. Величина коэффициента 6 возросла в 1,8 и 2,7 раза при введении ХС в течение 5 и 10 суток, соответственно.

Таблица 4.24 – Биохимические коэффициенты при моделировании алиментарной гиперхолестеролемии и применении ЭКДШ ($M \pm m$)

Группа животных	Коэффициент		
	1	5	6
Контроль	13,5±0,61	0,56±0,03	2,91±0,30
ХС 5 суток	18,9±1,48 ¹	0,56±0,03	5,09±0,54 ¹
ХС 5 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	18,1±1,14 ¹	0,64±0,05	3,37±0,29 ²
ХС 5 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	18,9±1,61 ¹	0,63±0,09	3,38±0,28 ²
ХС 10 суток	23,0±3,19 ¹	0,34±0,06 ¹	7,85±1,32 ¹
ХС 10 суток + ЭКДШ 7 мкг/100	7,3±0,43 ^{1,3}	0,33±0,09 ¹	1,19±0,12 ^{1,3}
ХС 10 суток + ЭКДШ 70 мкг/100	15,4±1,04 ⁴	0,47±0,05	2,64±0,08 ³

Примечание: ¹P<0,05 по сравнению с контролем; ²P<0,05 по сравнению с группой ХС 5 суток; ³P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток; ⁴P=0,05–0,1 по сравнению с группой ХС 10 суток.

ЭКДШ в дозе 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела нормализовал этот показатель до значений интактных животных при введении ХС в течение 5 и 10 суток; в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела – при введении ХС в течение 5 суток (таблица 4.24).

При алиментарной гиперхолестеролемии у крыс выявлены гипополипидемический, антиоксидантный и гепатотропный эффекты ЭКДШ. Данные эффекты могут быть связаны с наличием в его составе антиоксидантных аминокислот, аминокислот с разветвленным радикалом, являющихся активаторами функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, мочевой кислоты, глутатиона. Учитывая результаты ранее проведенных исследований, в которых показано инсулиноподобное действие ЭКДШ, можно предположить наличие в экстракте транскрипционных факторов, например, семейства белков рецепторов пролифераторов пероксисом (PPAR), или факторов, обеспечивающих экспрессию генов PPAR. Такое предположение базируется на сходстве биохимических эффектов ЭКДШ и эффектов, полученных при активации белковых факторов PPAR.

При алиментарной гиперхолестеролемии выявлены метаболические нарушения, характерные для инсулинорезистентности (увеличение содержания глюкозы, ОХС, ТГ в сыворотке крови и снижение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови и гликогена в печени) на фоне активации свободно-радикального окисления и изменения активности ферментов обмена углеводов в печени. При алиментарной гиперхолестеролемии

стеролемии ЭКДШ препятствует развитию атерогенных сдвигов в показателях сыворотки крови, снижает уровень холестерина и МДА в печени, увеличивает содержание восстановленного глутатиона и гликогена в печени. ЭКДШ оказывает гипогликемическое действие, обусловленное нормализацией активности ферментов метаболизма углеводов в печени.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов можно сделать следующие выводы:

1. Высокожировая диета приводит к развитию инсулинорезистентности, которая характеризуется увеличением массы тела, коэффициента НОМА, гипергликемией, изменением концентраций биорегуляторов в сыворотке крови (увеличение уровня инсулина, фактора некроза опухоли- α , кортикостерона, снижение уровня адипонектина) и липидного профиля сыворотки крови атерогенного характера (увеличение концентрации общего холестерина, триацилглицеролов, уменьшение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности), биохимическими признаками развития стеатогепатоза (увеличение концентрации холестерина и триацилглицеролов в печени) на фоне активации свободно-радикального окисления в печени (увеличение содержания ТБК-реагирующих субстанций и снижение уровня восстановленного глутатиона). Характер изменений гормонально-метаболических коэффициентов при моделировании инсулинорезистентности напоминает таковой у ликвидаторов.

2. Развитие гипергликемии при инсулинорезистентности обусловлено изменением метаболизма глюкозы в печени (активация гликогенолиза, глюконеогенеза, неокислительной ветви пентозофосфатного пути, ингибирование гликолиза, окислительной ветви пентозофосфатного пути).

3. Экстракт куколок дубового шелкопряда обладает положительным влиянием на метаболизм углеводов и липидов при развитии инсулинорезистентности. Выявлены уменьшение массы тела животных, гипергликемии, значения коэффициента НОМА, концентрации общего холестерина, триацилглицеролов, инсулина, кортикостерона в сыворотке крови и холестерина в печени; увеличение содержания антиатерогенных липопротеинов в сыворотке крови, содержания гликогена в печени, нормализация активности ферментов метаболизма глюкозы в печени.

4. При моделировании инсулинорезистентности обнаружен антиоксидантный эффект экстракта куколок дубового шелкопряда, характеризующийся нормализацией уровня ТБК-реагирующих субстанций и увеличением уровня восстановленного глутатиона в печени.

5. Экстракт куколок дубового шелкопряда не вызывает изменений в содержании кортикостерона в надпочечниках и сыворотке кро-

ви крыс. При введении ЭКДШ крысам, содержащимся на низкокалорийной диете, в сыворотке крови снижается концентрация глюкозы и увеличивается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности на фоне уменьшения содержания ТБК-реагирующих субстанций в печени.

6. При моделировании алиментарной гиперхолестеролемии выявлены метаболические нарушения, характерные для развивающейся инсулинорезистентности: увеличение содержания глюкозы, холестерина, триацилглицеролов в сыворотке крови и концентрации общих липидов и холестерина в печени, снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови и гликогена в печени.

7. Экстракт куколок дубового шелкопряда при алиментарной гиперхолестеролемии нормализует уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и триацилглицеролов в сыворотке крови.

8. Алиментарная гиперхолестеролемия сопровождается развитием окислительного стресса, что доказывается увеличением содержания ТБК-реагирующих субстанций и снижением содержания восстановленного глутатиона в печени. Экстракт куколок дубового шелкопряда проявляет в этих условиях антиоксидантное действие.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач на первом этапе исследования с использованием биохимических коэффициентов была проведена оценка и выявлены закономерности изменений гормонально-метаболических взаимоотношений показателей сыворотки крови у лиц, подвергшихся нервно-психическому напряжению в прошлом (ликвидаторы аварии на ЧАЭС и воины-интернационалисты).

Поскольку оценка взаимоотношений между концентрацией биорегуляторов и параметрами метаболизма глюкозы в тканях человека затруднена, то на втором этапе в эксперименте были воспроизведены некоторые изменения метаболизма и его регуляции, характерные для инсулинорезистентности человека, путем 1) содержания животных на высокожировой диете, 2) воспроизведения алиментарной гиперхолестеролемии и 3) содержания животных на низкойодной диете, а также оценено коррегирующее действие на гормонально-метаболические взаимоотношения экстракта куколок дубового шелкопряда.

Для установления гормонально-метаболических взаимосвязей показатели сыворотки крови обследуемых лиц были ранжированы по уровню исследованных метаболитов и гормонов. У воинов-интернационалистов старше 40 лет выявлен комплекс нарушений, имеющих признаки метаболического синдрома (избыточная масса тела, гипергликемия, гиперурикемия), умеренных гипербилирубинемии и гиперхолестеролемии при повышенном содержании холестерина липопротеинов высокой плотности. Описанные изменения обмена веществ развиваются при наличии увеличенной концентрации лептина, инсулина, проинсулина и С-пептида (возраст 40–50 лет). У воинов-интернационалистов с избыточной массой тела и ожирением выявлен однотипный кластер биохимических изменений: гиперхолестеролемия, гипергликемия, гипертриацилглицеролемия, гиперурикемия и гипербилирубинемия на фоне повышенных концентраций лептина, проинсулина и при ожирении – С-пептида. При нормальном содержании общего холестерина в сыворотке крови воинов-интернационалистов сохраняется триада изменений: гипергликемия + гиперлептинемия, гиперинсулинемия, гиперпроинсулинемия + гиперурикемия. У обследуемых лиц с легкой гиперхолестеролемией регистрируются аналогичные изменения: гиперинсулинемия, повышение концентрации С-пептида на фоне гиперлептинемии и гипергликемии. У воинов-интернационалистов с высокой гиперхолестеролемией выявлено повышение холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, мочевой кислоты, билирубина на фоне повышенной концентрации лептина.

Повышение концентрации инсулина и проинсулина в сыворотке крови воинов-интернационалистов сопряжено с увеличением индекса массы тела, уровней триацилглицеролов, глюкозы, билирубина, лептина, проинсулина и С-пептида (рисунок 5.1).

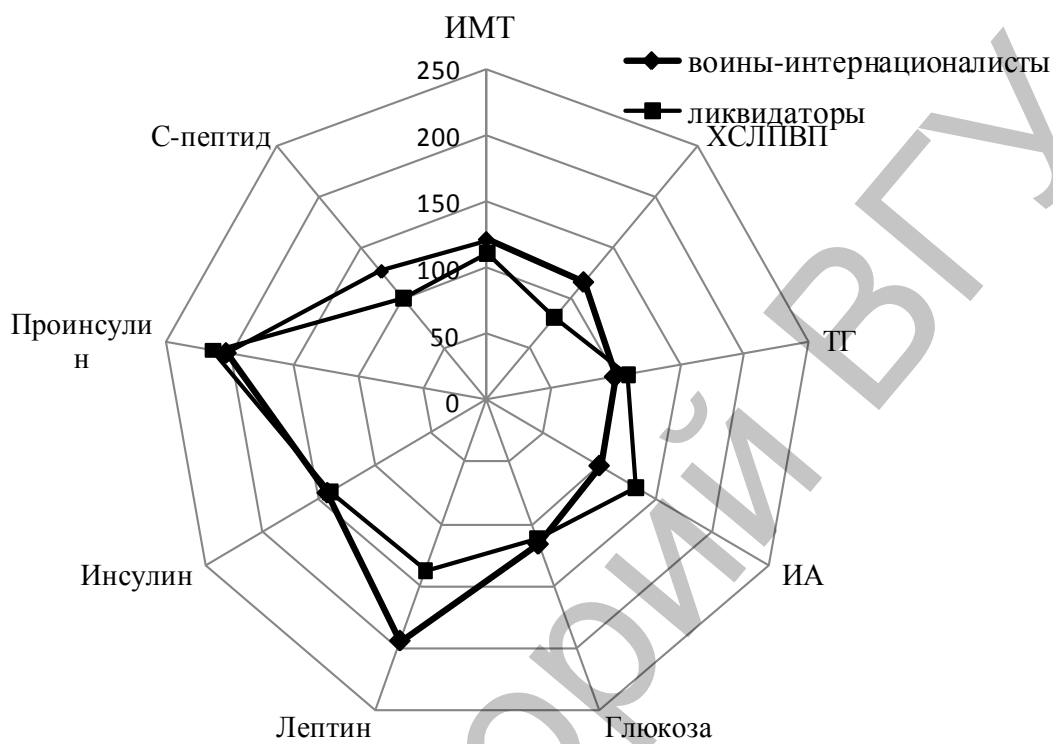


Рисунок 5.1 – Изменение гормонально-метаболических показателей в сыворотке крови воинов-интернационалистов и ликвидаторов.

При сниженной концентрации трийодтиронина в крови воинов-интернационалистов повышены концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, глюкозы, билирубина, а также лептина, инсулина и проинсулина. Итак, у воинов-интернационалистов старше 40 лет при избыточной массе тела и ожирении, легкой гиперхолестеролемии и гипергликемии регистрируется однотипный кластер гормональных изменений, включающий одновременное повышение уровней лептина, инсулина, проинсулина и отчасти С-пептида.

Независимо от возраста у всех ликвидаторов в сыворотке крови повышено содержание проинсулина, инсулина и лептина. У ликвидаторов старше 40 лет величина индекса атерогенности увеличена за счет уменьшения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. У ликвидаторов старше 50 лет указанные изменения сопровождаются гипергликемией. Независимо от массы тела у всех обследованных ликвидаторов отмечены высокие уровни инсулина, проинсулина, а у ликвидаторов с повышенной массой тела и ожирением

одновременно увеличено также содержание лептина и глюкозы на фоне гипоальфахолестеролемии. При нормальных значениях общего холестерина в сыворотке крови ликвидаторов зарегистрировано повышение величины индекса атерогенности за счет уменьшенной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. Эти изменения наблюдаются при синхронном повышении в сыворотке крови уровней лептина, инсулина и проинсулина. Подобные изменения гормональной регуляции метаболизма сохраняются при легкой гиперхолестеролемии в сочетании с гипергликемией. При более выраженной гиперхолестеролемии гипергликемия сопряжена с явными изменениями показателей транспорта липидов по атерогенному типу (увеличение содержания триацилглицеролов и холестерина липопротеинов низкой плотности). Для состояния нормогликемии характерны снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности на фоне повышенного содержания проинсулина и тенденции к увеличению уровня инсулина. При умеренной гипергликемии выявляется сочетанное повышение концентраций триацилглицеролов, мочевой кислоты, лептина, инсулина и проинсулина. При высокой степени гипергликемии повышенная концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности сопряжена со сниженной концентрацией мочевой кислоты на фоне высоких концентраций инсулина и проинсулина. Для ликвидаторов с гиперлептинемией характерны синхронное увеличение концентрации инсулина и проинсулина, а также изменения показателей, определяющих развитие метаболического синдрома (повышение величины индекса массы тела, уровней глюкозы, триацилглицеролов, уменьшение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности). При всех концентрациях трийодтиронина у ликвидаторов отмечается сочетанный рост величин индекса атерогенности, а также уровней инсулина и проинсулина. Для ликвидаторов со сниженной концентрацией трийодтиронина в сыворотке крови характерно нарастание концентрации глюкозы, мочевой кислоты и лептина. При повышении концентрации кортизола в сыворотке крови увеличиваются значения индекса атерогенности и уровни глюкозы, триацилглицеролов, лептина, инсулина и проинсулина на фоне снижения холестерина липопротеинов высокой плотности.

При анализе биохимических коэффициентов, характеризующих развитие инсулинорезистентности, установлено, что характер изменений гормонально-метаболических взаимоотношений у воинов-интернационалистов и ликвидаторов отличается: у воинов-интернационалистов гормонально-метаболические взаимоотношения свидетельствуют о развитии инсулинорезистентности в сочетании с лептинорезистентностью (увеличение величин коэффициентов 2, 3, 4, 7 и 8), у ликвидаторов данные изменения коэффициентов сочетаются

с нарушением транспорта липидов по атерогенному типу (увеличение коэффициентов 1 и 6) (рисунок 5.2).

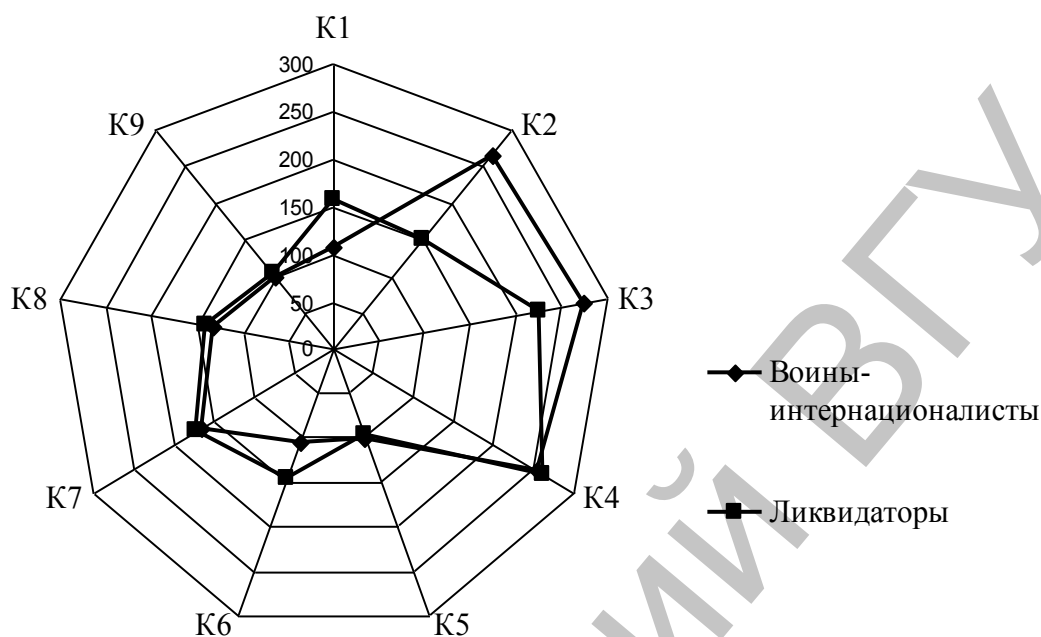
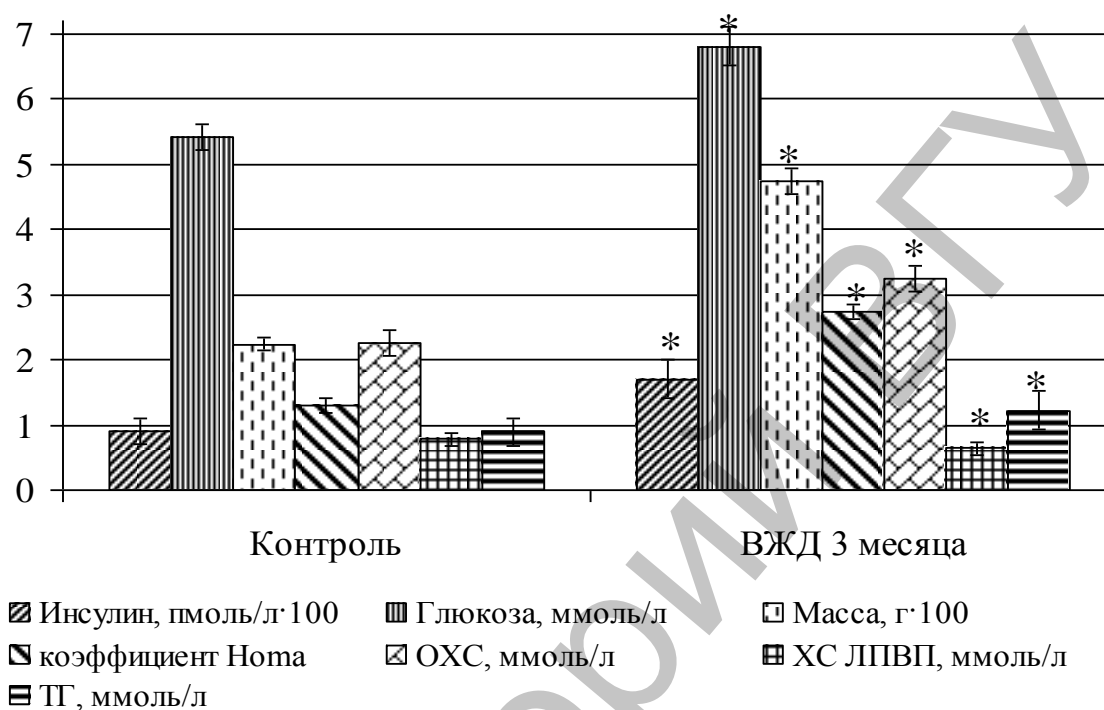


Рисунок 5.2 – Количественная характеристика гормонально-метаболических коэффициентов у обследованных людей.

Таким образом, у воинов-интернационалистов выявлен комплекс гормонально-метаболических изменений, имеющих признаки развивающегося метаболического синдрома и поражения печени на фоне нормального или повышенного содержания антиатерогенных липопротеинов и увеличенной концентрации лептина, проинсулина, инсулина и С-пептида. У ликвидаторов обнаружены нарушения по типу развившегося метаболического синдрома с изменениями транспорта липидов по атерогенному типу на фоне повышения концентраций лептина, проинсулина и инсулина. Данные изменения сохраняются при уменьшении концентрации трийодтиронина и повышении концентрации кортизола в сыворотке крови.

Для оценки нарушений молекулярных механизмов метаболизма в тканях, лежащих в основе развития инсулинорезистентности, сопоставления характерных гормонально-метаболических изменений в сыворотке крови людей и животных была воспроизведена инсулинорезистентность в эксперименте путем содержания животных на высокожировой диете. Установлено, что высокожировая диета вызывает развитие инсулинорезистентности (рисунок 5.3), это доказывается увеличением массы тела крыс на 61% и 111%, концентрации глюкозы – на 16,2% и 25,8%, инсулина – на 57,6% и 87%, коэффициента НОМА – на 69% и 210% через 2 и 3 месяца диеты, соответственно. Динамика

содержания глюкозы на протяжении всего эксперимента характеризуется значительным повышением ее концентрации у животных, получавших высокожировую диету, по сравнению с контрольной группой.



*P<0,05 по сравнению с контролем

Рисунок 5.3 – Признаки развития инсулинорезистентности у крыс при высокожировой диете.

Развитие инсулинорезистентности сопровождалось изменением содержания в сыворотке крови гормонов и адипоцитокинов, участвующих в регуляции энергетического обмена. Отмечены увеличение содержания фактора некроза опухоли- α – в 4,7 и 7,2 раза, кортикостерона – в 1,4 и 1,5 раза через 2 и 3 месяца диеты, соответственно, и снижение концентрации адипонектина в 1,2 раза через 3 месяца высокожировой диеты. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [141, 150], подтверждая ключевую роль гормонов при развитии инсулинорезистентности. Однако, в отличие от других исследований [117, 125], при воспроизведении инсулинорезистентности не выявлено изменения секреции лептина. Это может быть связано со значительным увеличением секреции фактора некроза опухоли- α [129] и кортикостерона [112], отмеченным при моделировании инсулинорезистентности. Можно также предположить, что данный период времени (2–3 месяца) воспроизведения инсулинорезистентности недостаточен для развития лептинорезистентности. Изменение

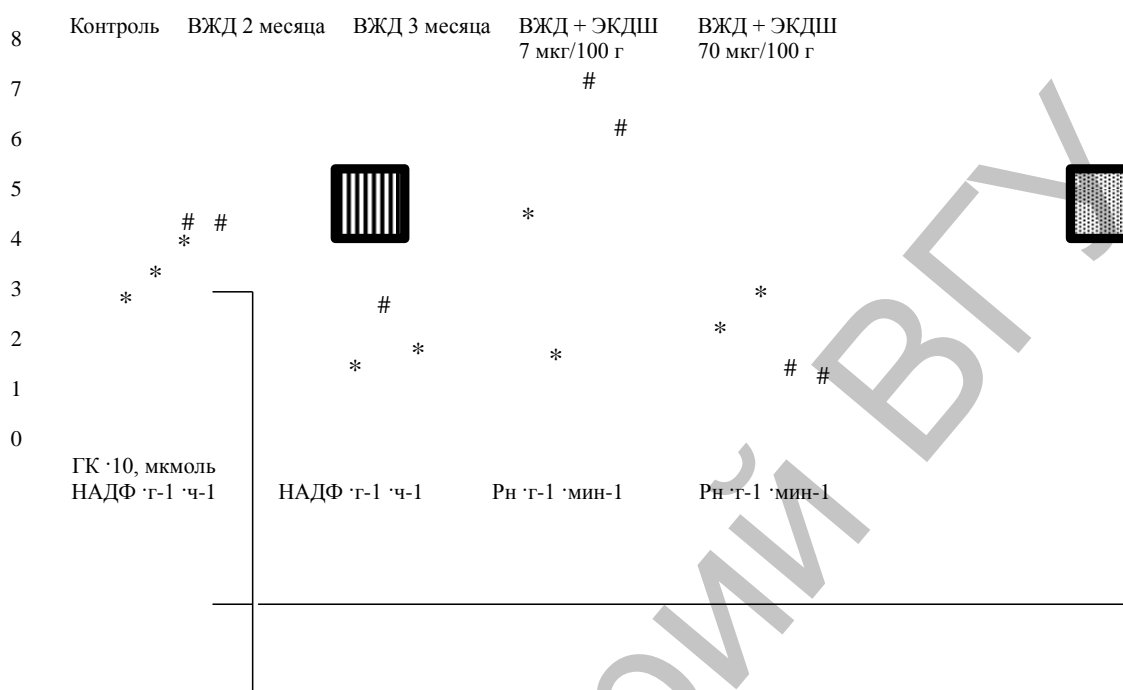
массы тела при развитии инсулинорезистентности характеризуется наличием положительной корреляционной зависимости с уровнем фактора некроза опухоли- α ($r_s=0,89$, $P=0,000001$), глюкозы ($r_s=0,83$, $P=0,00001$), кортикостерона ($r_s=0,41$, $P=0,006$), инсулина ($r_s=0,50$, $P=0,007$). Снижение выработки адипонектина может быть опосредовано гиперинсулинемией [152], что доказывается отрицательной корреляционной связью между уровнем инсулина и адипонектина ($r_s=-0,39$, $P=0,007$).

При развитии инсулинорезистентности выявлены биохимические признаки стеатогепатоза [63], что подтверждается увеличением содержания в печени триацилглицеролов в 2,2 раза через 2 месяца высокожировой диеты и в 3,0 раза через 3 месяца высокожировой диеты и холестерина – в 2,4 раза через 2 месяца высокожировой диеты и в 3,2 раза через 3 месяца высокожировой диеты, что может быть обусловлено изменением уровня гормонов, участвующих в развитии инсулинорезистентности [52, 192], а также гипергликемией [69].

Обнаружены положительная корреляционная связь между уровнем инсулина и содержанием триацилглицеролов ($r_s=0,35$, $P=0,037$) и холестерина печени ($r_s=0,42$, $P=0,027$), фактора некроза опухоли- α и содержанием триацилглицеролов ($r_s=0,93$, $P=0,00001$) и холестерина печени ($r_s=0,73$, $P=0,00001$), кортикостерона и содержанием холестерина ($r_s=0,37$, $P=0,05$) и триацилглицеролов ($r_s=0,52$, $P=0,005$) в печени и отрицательная корреляционная связь между уровнем адипонектина и содержанием холестерина в печени ($r_s=-0,48$, $P=0,010$). Усиление синтеза триацилглицеролов может быть связано с увеличением количества жирных кислот, образующихся вследствие активации периферического липолиза из-за снижения антилипидического действия инсулина и влияния глюкокортикоидов [145, 202], или с гидролизом липидов, поступающих с пищей [62]. Данные изменения сочетаются с атерогенными нарушениями транспорта липидов в крови: увеличение концентрации общего холестерина в 1,4 раза и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности в 1,2 раза через 2 месяца высокожировой диеты и увеличение концентрации триацилглицеролов в 1,1 раза через 2 месяца высокожировой диеты и 1,4 раза через 3 месяца высокожировой диеты, что может быть обусловлено изменением метаболизма липидов в печени, снижением секреции адипонектина, обладающего антиатерогенным действием [154, 157], и повышением секреции инсулина и глюкокортикоидов [96, 191].

Нарушение гормональной регуляции при развитии инсулинорезистентности приводит к активации гликогенолиза, ингибированию гликолиза, реакций окислительной ветви пентозофосфатного пути, что доказывается снижением содержания гликогена в печени в 20,1 и 14,7 раза, увеличением активности фосфоорилазы гликогена в 2,0

и 2,4 раза, фосфоглюкомутаза – в 1,7 и 6,1 раза, снижением активности гексокиназы в 2,1 и 1,8 раза, глюкокиназы – в 3,2 раза (рисунок 5.4).



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # $P < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД 3 месяца

Рисунок 5.4 – Изменение активности ферментов гексокиназы (ГК), глюкокиназы (ГЛК), фосфоглюкокиназы (ФГК), фосфорилазы (ФР) гликогена при моделировании инсулинорезистентности и применении ЭКДШ.

Развитие инсулинорезистентности сопровождается снижением активности фосфофруктокиназы в 3,6 и 4,7 раза, альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфата в 2,9 и 2,4 раза (рисунок 5.5), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в 3,2 и 3,5 раза, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы в 1,4 и 1,9 раза (рисунок 5.6) через 2 и 3 месяца высокожировой диеты, соответственно.

У животных, содержащихся на ВЖД в течение 3-х месяцев, обнаружено повышение активности пируватдегидрогеназы на фоне снижения активности α -кетоглутаратдегидрогеназы (рисунок 5.5).

При развитии инсулинорезистентности стимулируется глюконеогенез, что характеризуется увеличением активности реакций неокислительной ветви пентозофосфатного пути за счет активации рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов в 1,5 раза и транскетолазы в 2,1 раза через 3 месяца высокожировой диеты (рисунок 5.6).

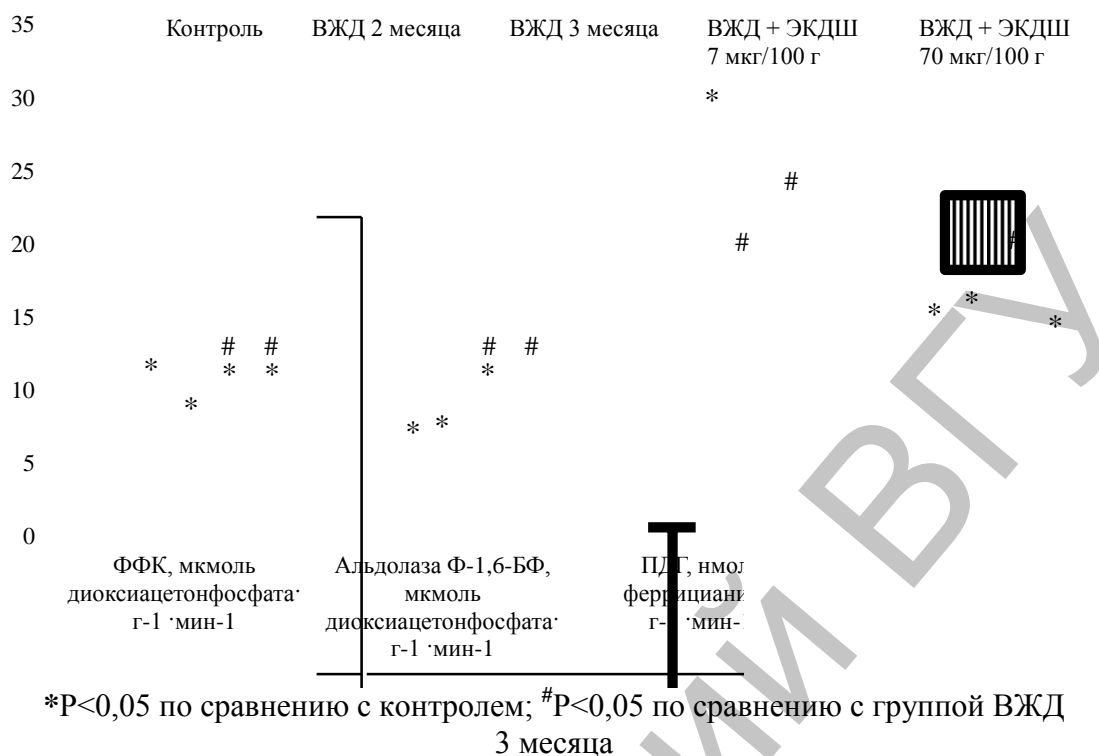


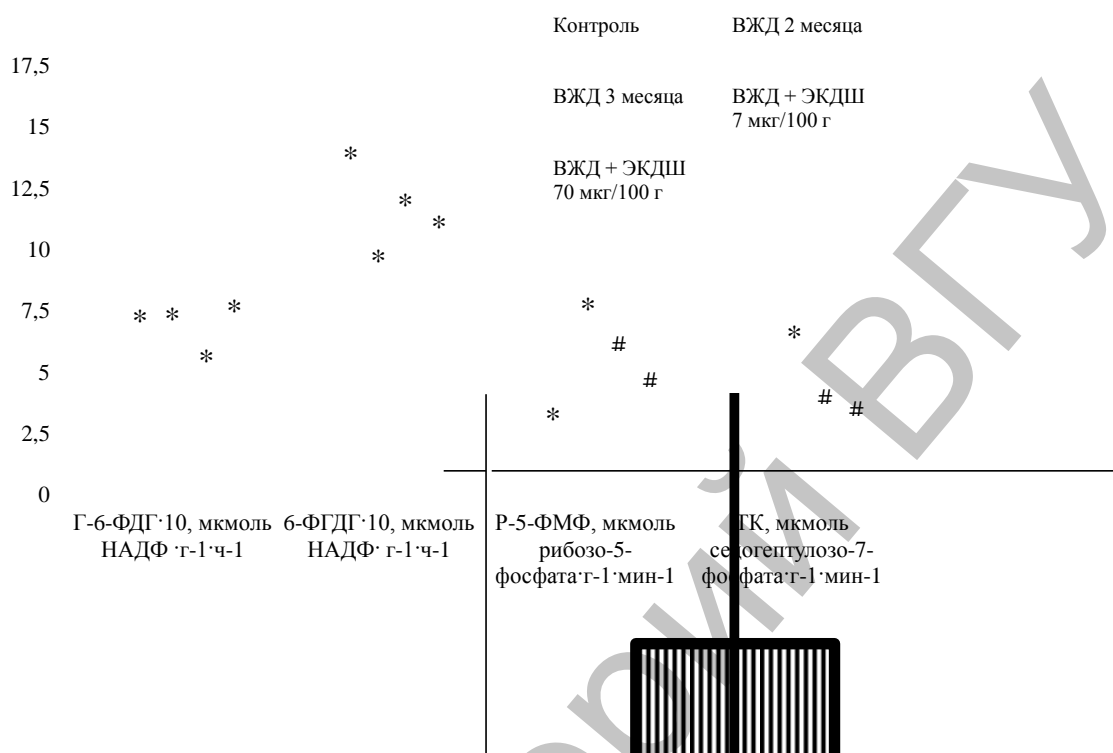
Рисунок 5.5 – Изменение активности ферментов фосфофруктокиназы (ФФК), альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфатазы (Ф-1,6-БФ), пируватдегидрогеназы (ПДГ), α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -КГДГ) при моделировании инсулинорезистентности и применении ЭКДШ.

При инсулинорезистентности стимулируется глюконеогенез за счет увеличения активности фруктозо-1,6-бисфосфатазы в 2,8 раза и глюкозо-6-фосфатазы в 2,4 раза (рисунок 5.7) через 3 месяца высокожировой диеты.

Введение экстракта куколок дубового шелкопряда в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела в течение последнего месяца содержания животных на высокожировой диете привело к постепенному снижению (рисунок 5.8) уровня глюкозы в крови, тогда как доза препарата 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела не оказала существенного влияния на этот показатель.

Выявлен положительный эффект экстракта куколок дубового шелкопряда в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела на показатели метаболизма при развитии инсулинорезистентности: уменьшение массы тела на 33,2%, гипергликемии – на 12%, значения коэффициента инсулинорезистентности – на 34,6%, концентрация инсулина – на 26,9%, кортикостерона – на 35,7%. Экстракт куколок дубового шелкопряда в обеих дозах снижает уровень общего холестерина, триацилглицеролов в сыворотке крови, повышает концентрацию

холестерола липопротеинов высокой плотности и уменьшает содержание холестерина в печени.



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # $P < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД 3 месяца

Рисунок 5.6 – Изменение активности ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФДГ), рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов (Р-5-ФМФ), транскетолазы (ТК) при моделировании инсулинорезистентности и применении ЭКДШ.

ЭКДШ в дозе 7 мкг/100 г оказывает нормализующий эффект на содержание белка в печени. Выявлен положительный эффект экстракта куколок дубового шелкопряда на нормализацию активности фосфориллазы гликогена, фосфоглюкомутаза, фруктозо-1,6-бисфосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы, рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов, транскетолазы; обнаружена тенденция к нормализации активности фосфофруктокиназы, альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфата, гексокиназы и глюкокиназы.

Наиболее выраженный эффект отмечается при использовании экстракта в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела.

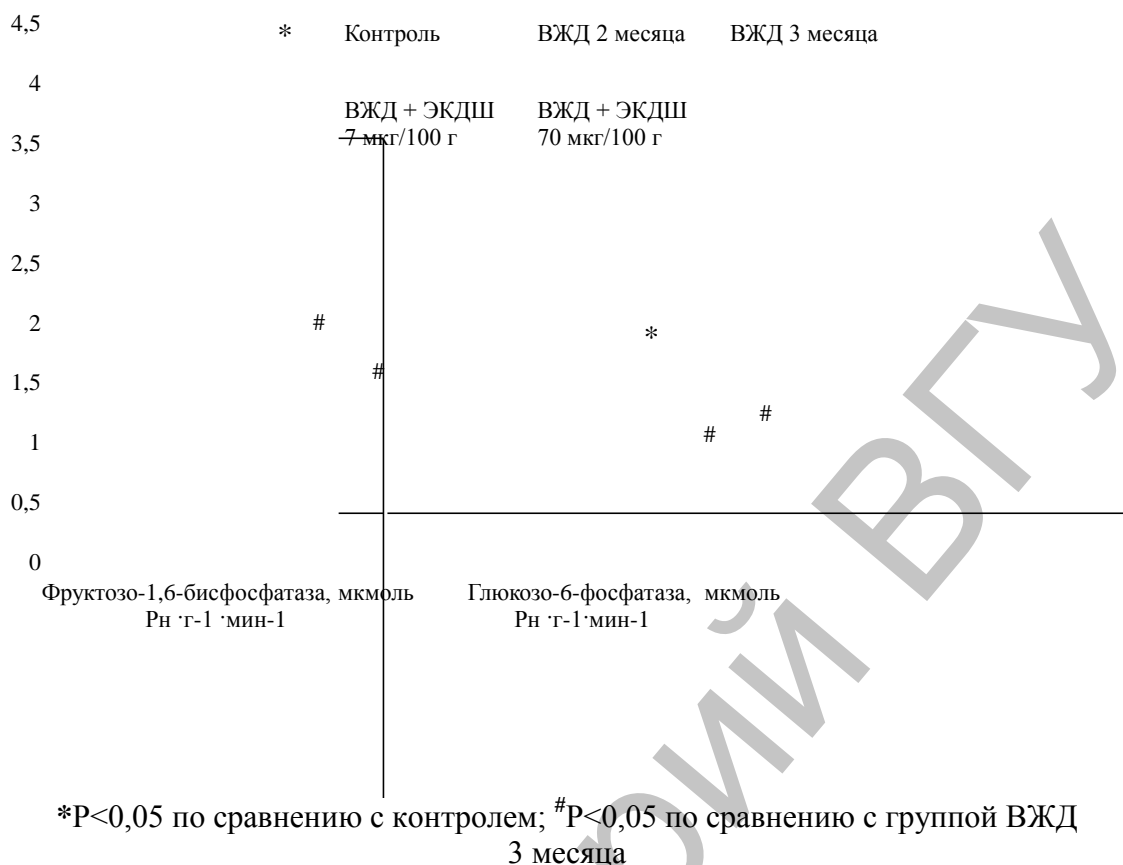
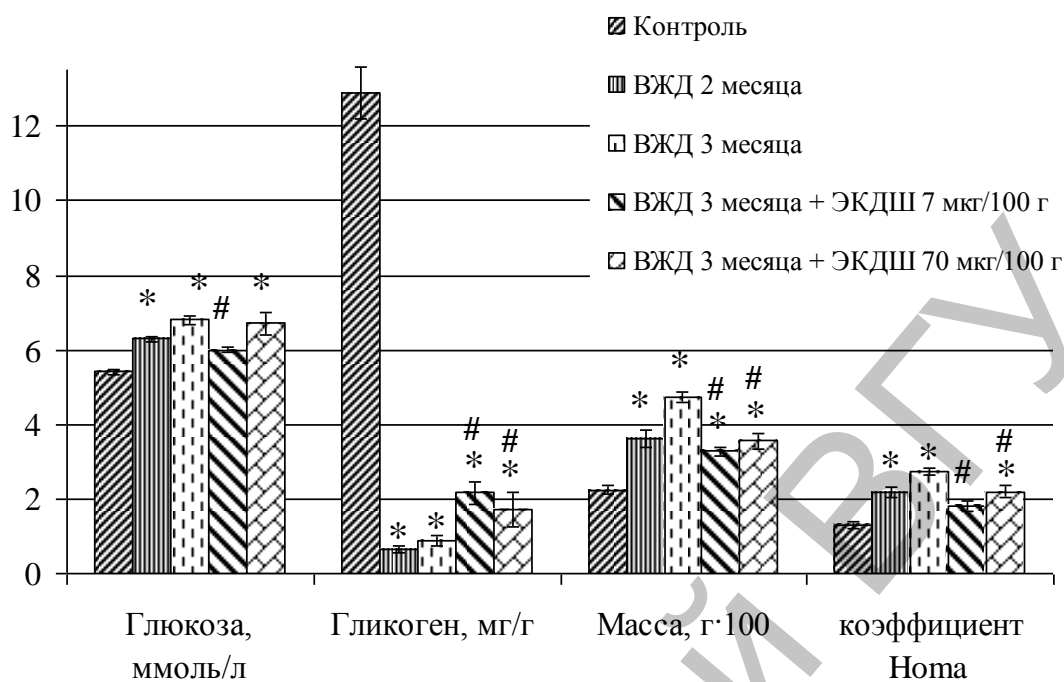


Рисунок 5.7 – Изменение активности ферментов гликолизогенеза при моделировании инсулинорезистентности и применении ЭКДШ.

Установленные положительные эффекты экстракта куколок дубового шелкопряда на показатели метаболизма при развитии инсулинорезистентности могут быть объяснены его антиоксидантными свойствами, поскольку известно, что одним из патогенетических механизмов развития ИР является активация процессов свободно-радикального окисления [73].

Отмечено, что содержание животных на высокожировой диете вызывает статистически значимое увеличение содержания ТБК-реагирующих субстанций в печени на 35% через 2 месяца диеты и на 96% через 3 месяца диеты и снижение уровня восстановленного глутатиона на 57,7% и 77,5%, соответственно.

При использовании экстракта в обеих дозах уровень ТБК-реагирующих субстанций снижается до значений контрольных животных; уровень восстановленного глутатиона повышается на 35,5% и 20,8% по сравнению со значениями у крыс, находившихся на высокожировой диете 3 месяца, но остается сниженным по сравнению с контрольными животными.



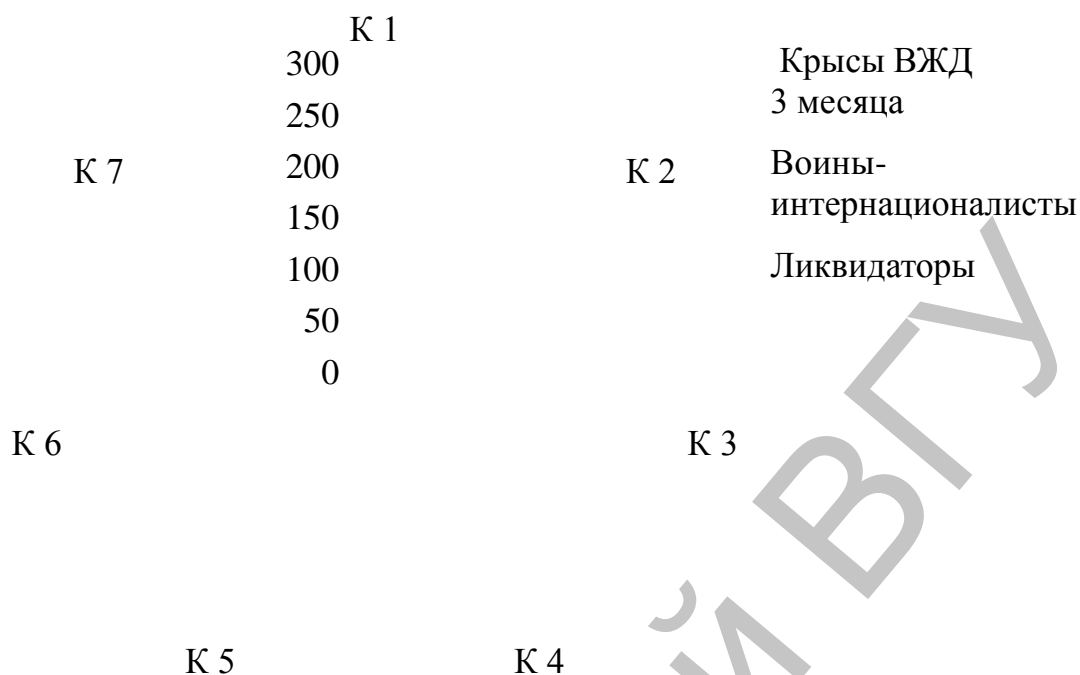
*P<0,05 по сравнению с контролем; #P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца

Рисунок 5.8 – Влияние экстракта кукулоки дубового шелкопряда на признаки развития инсулинорезистентности у крыс при высокожировой диете.

В таблице 5.1 представлены значения гормонально-метаболических коэффициентов у воинов-интернационалистов, ликвидаторов и крыс при моделировании инсулинорезистентности в эксперименте.

Сопоставление количественных значений коэффициентов крыс, воинов-интернационалистов и ликвидаторов выявляет следующие закономерности (рисунок 5.9). Установлено увеличение значений коэффициентов 1, 3, 6, 7 у крыс и ликвидаторов и коэффициентов 1, 6 – у воинов-интернационалистов по отношению к контрольным группам. В отличие от повышенных или не измененных статистически значимо по отношению с контрольной группой значений коэффициентов 2, 5 у ликвидаторов и воинов-интернационалистов у крыс установлено снижение данных показателей по сравнению с контролем.

Оценка гормонально-метаболических взаимосвязей с использованием биохимических коэффициентов показала, что при моделировании инсулинорезистентности у крыс изменяются величины 1, 2, 3, 5, 6, 7 коэффициентов. Гормонально-метаболические коэффициенты при ВЖД схожи с таковыми у ликвидаторов, за исключением уменьшения соотношения лептин/кортизол, ОХС-ХС ЛПОНП/ОХС и постоянной величины отношения (лептин×глюкоза)/(кортизол×ХС ЛПВП).



Примечание: К – коэффициент

Рисунок 5.9 – Количественная характеристика гормонально-метаболических коэффициентов при развитии инсулинорезистентности у крыс, воинов-интернационалистов и ликвидаторов.

Полученные результаты демонстрируют, что у крыс развивается инсулинорезистентность в сочетании с дислипидемией. Уменьшение проявления инсулинорезистентности при использовании экстракта куколок дубового шелкопряда сопровождается нормализацией величин данных коэффициентов.

Введение ЭКДШ не вызывает изменений содержания кортикостероидов в надпочечниках и сыворотке крови крыс. При введении экстракта куколок дубового шелкопряда крысам, содержащимся на НЙД, в сыворотке крови снижается концентрация глюкозы и увеличивается концентрация ХС ЛПВП на фоне уменьшения содержания ТБК-реагирующих субстанций в печени.

При алиментарной гиперхолестеролемии выявлены метаболические нарушения, характерные для развивающейся инсулинорезистентности.

В сыворотке крови найдены увеличение содержания глюкозы на 28,9%, общего холестерина – на 56,5%, триацилглицеролов – на 174,2% и снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности на 25,8% (рисунок 5.10). При алиментарной гиперхолестеролемии в печени

отмечено истощение запасов гликогена в 11,7 раза на фоне увеличения концентрации общих липидов в 2,9 раза, холестерина в 1,6 раза.

Таблица 5.1 – Изменение величин биохимических коэффициентов при развитии ИР у крыс, воинов-интернационалистов, ликвидаторов

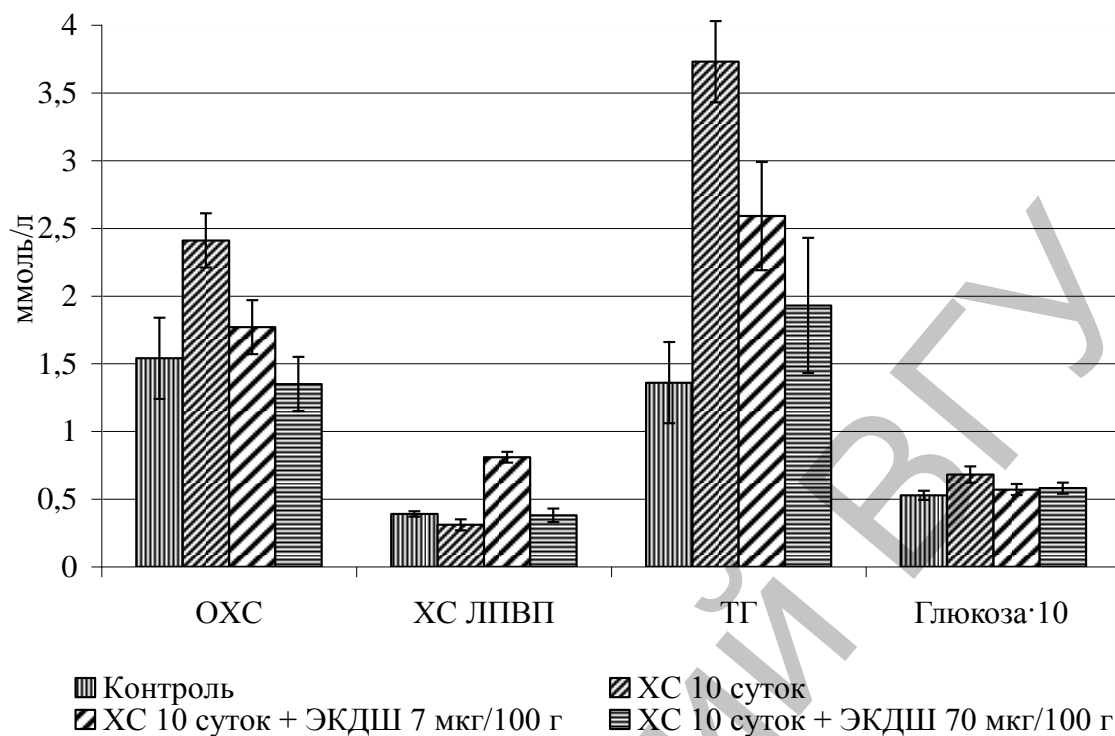
Коэффициент	Группа		
	Крысы	В-И	Ликвидаторы
К1 – глюкоза/ХС ЛПВП	↑	-	↑
К2 – лептин/кортизол	↓	↑	↑
К3 – (лептин×ХС ЛПНП)/ (кортизол×ХС ЛПВП)	↑	↑	↑
4 – (лептин×глюкоза)/ (кортизол×ХС ЛПВП)	-	↑	↑
К5 – ОХС-ХС ЛПОНП/ОХС	↓	-	-
К6 – ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП	↑	-	↑
К7 – инсулин натоцак (пмоль/л) × глюкоза натоцак (ммоль/л)/405	↑	↑	↑
К8 – (проинсулин/ инсулин)·100	è	-	↑
К9 – (триодтиронин/ кортизол)·100	è	-	-

Примечание: 1. В-И – воины-интернационалисты, ОХС – общий холестерол, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерол липопротеинов очень низкой плотности. 2. ↑ – увеличение по сравнению с контролем; ↓ – уменьшение по сравнению с контролем; - – не изменяется по сравнению с контролем; è – расчет не производился.

Алиментарная гиперхолестеролемиа способствует активации процессов перекисного окисления липидов, характеризуясь увеличением уровня ТБК-реагирующих субстанций и снижением уровня восстановленного глутатиона в печени крыс (рисунок 5.11).

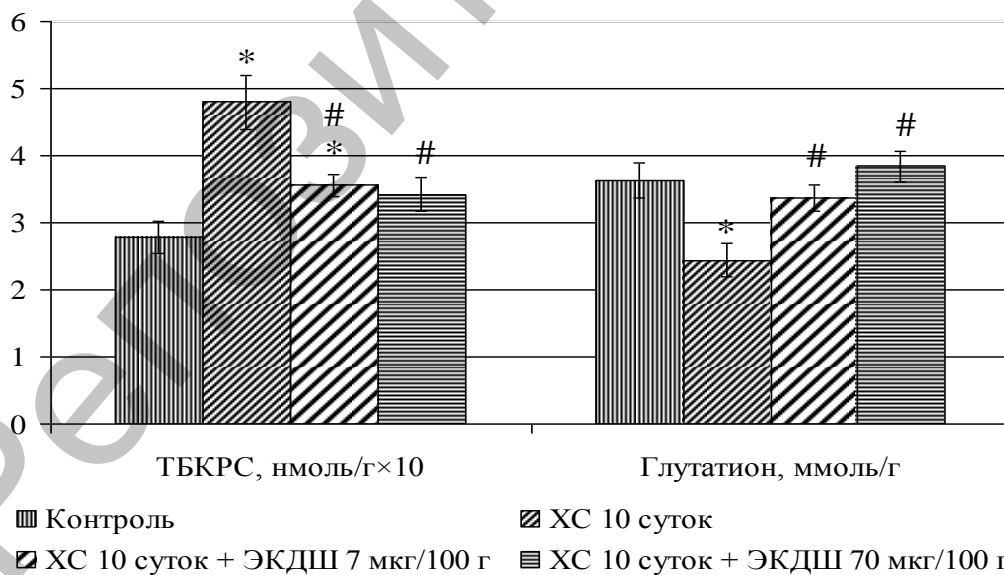
Экстракт куколок дубового шелкопряда в обеих дозах нормализует уровень общего холестерина в сыворотке крови до значений контрольных животных; в дозе 70 мкг/100 г массы тела – нормализует уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и ТГ; в дозе 7 мкг/100 г массы тела – повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и снижает уровень ТГ (рисунок 5.10).

Алиментарная гиперхолестеролемиа сопровождается развитием окислительного стресса, что доказывается увеличением уровня ТБК-реагирующих субстанций в печени крыс в 1,7 раза и снижением уровня восстановленного глутатиона в 1,5 раза (рисунок 5.11).



*P<0,05 по сравнению с контролем; #P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток

Рисунок 5.10 – Содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ в сыворотке крови при моделировании ГХ и применении ЭКДШ.



*P<0,05 по сравнению с контролем; #P<0,05 по сравнению с группой ХС 10 суток

Рисунок 5.11 – Содержание ТБКРС и GSH в печени при моделировании ГХ и применении ЭКДШ.

Экстракт куколок дубового шелкопряда уменьшает содержание ТБК-реагирующих субстанций в печени и восстанавливает уровень GSH до значений контрольных животных.

Экстракт куколок дубового шелкопряда в обеих дозах нормализует уровень общего холестерина в сыворотке крови до значений контрольных животных; в дозе 70 мкг/100 г массы тела – нормализует уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и ТГ; в дозе 7 мкг/100 г массы тела – повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и снижает уровень ТГ. Алиментарная гиперхолестеролемиа сопровождается развитием окислительного стресса, что доказывается увеличением уровня ТБК-реагирующих субстанций в печени крыс в 1,7 раза и снижением уровня восстановленного глутатиона в 1,5 раза. Экстракт куколок дубового шелкопряда уменьшает содержание ТБК-реагирующих субстанций в печени и восстанавливает уровень GSH до значений контрольных животных.

Таким образом, анализ и обобщение полученных результатов с использованием биохимических коэффициентов позволяет выявить 2 типа нарушений гормонально-метаболических взаимоотношений у обследованных лиц: у воинов-интернационалистов – инсулинорезистентность в сочетании с гиперлептинемией без нарушения транспорта липидов, у ликвидаторов – с нарушением транспорта липидов по атерогенному типу. Изменение гормонально-метаболических взаимосвязей при развитии инсулинорезистентности сопряжено с нарушением метаболизма углеводов в печени, транспорта липидов в сыворотке крови, развитием стеатогепатоза на фоне окислительного стресса. Экстракт куколок дубового шелкопряда снижает проявление инсулинорезистентности при ее воспроизведении в эксперименте, нормализует некоторые показатели метаболизма при гипофункции щитовидной железы и алиментарной гиперхолестеролемии и частично нормализует гормонально-метаболические взаимоотношения, что может быть обусловлено его антиоксидантным эффектом. Экстракт куколок дубового шелкопряда может рассматриваться как перспективная субстанция для создания новых фармацевтических средств для профилактики и коррекции метаболических нарушений при развитии инсулинорезистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты расширяют современные представления о развитии инсулинорезистентности:

1) у людей, подвергавшихся нервно-психическому напряжению в сочетании с радиационным воздействием, выявлены повышение содержания проинсулина, инсулина и лептина в крови, биохимические признаки стеатогепатоза и дислипидемия;

2) при моделировании инсулинорезистентности в эксперименте обнаружены возрастание уровней фактора некроза опухоли- α , кортикостерона, инсулина и снижение концентрации адипонектина в крови, появление биохимических признаков стеатогепатоза, нарушение метаболизма углеводов в печени и дислипидемия.

Полученные данные решают актуальную научную задачу по обоснованию целесообразности применения препарата природного происхождения – экстракта куколок дубового шелкопряда для коррекции нарушений метаболизма и его регуляции при развитии инсулинорезистентности и гиперхолестеролемии, что вносит существенный вклад в углубление биохимических представлений о метаболическом синдроме.

Таким образом, основные результаты исследования могут быть сформулированы в виде следующих выводов:

1. Обнаружены 2 типа нарушений обмена углеводов и липидов у обследованных групп мужчин: 1) у воинов-интернационалистов выявлен комплекс гормонально-метаболических нарушений, имеющих признаки развивающегося метаболического синдрома и поражения печени на фоне нормального или повышенного содержания антиатерогенных липопротеинов и увеличенной концентрации лептина, проинсулина, инсулина и С-пептида; 2) у ликвидаторов найдены нарушения по типу развившегося метаболического синдрома с нарушениями транспорта липидов по атерогенному типу на фоне повышения концентраций лептина, проинсулина и инсулина. Данные изменения сохраняются при уменьшении концентрации трийодтиронина и повышении концентрации кортизола в сыворотке крови.

2. Наиболее значимыми для оценки инсулинорезистентности у воинов-интернационалистов являются увеличение значения критерия НОМА и повышение соотношений лептина, кортизола и холестерина липопротеинов сыворотки крови; у ликвидаторов аварии на ЧАЭС наряду с перечисленными выявляются изменения соотношений показателей сыворотки крови, характеризующих развитие изменений атерогенного характера.

3. Высокожировая диета у крыс в течение 3-х месяцев вызывает развитие инсулинорезистентности, которая характеризуется увели-

чением критерия НОМА в 2,1 раза, индекса массы тела на 111%, концентрации глюкозы на 25,8%, инсулина на 87%, фактора некроза опухоли- α в 7,2 раза, кортикостерона в 1,5 раза и снижением концентрации адипонектина в 1,2 раза. Гипергликемия обусловлена изменением метаболизма глюкозы в печени: активацией гликогенолиза, снижением активности гликолиза и окислительной ветви пентозофосфатного пути на фоне активации глюконеогенеза и неокислительной ветви пентозофосфатного пути.

4. Инсулинорезистентность в эксперименте сопровождается развитием стеатогепатоза (увеличением содержания в печени триацилглицеролов в 3,0 раза и холестерина в 3,2 раза), атерогенными сдвигами сыворотки крови (увеличением концентрации общего холестерина в 1,4 раза, триацилглицеролов в 1,4 раза и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности в 1,2 раза в сыворотке крови) в условиях активации свободно-радикального окисления (увеличение содержания ТБК-реагирующих субстанций в 1,9 раза и снижение уровня восстановленного глутатиона в печени в 4,4 раза). Гормонально-метаболические коэффициенты при высокожировой диете подобны таковым у ликвидаторов.

5. Одномесячное введение водного экстракта куколок шелкопряда в процессе воспроизведения инсулинорезистентности уменьшает величину критерия НОМА на 34,6%, массу тела на 33,2%, концентрацию глюкозы на 12%, инсулина на 26,9%, кортикостерона на 35,7%, ТБК-реагирующих субстанций на 106%, увеличивает уровень восстановленного глутатиона на 20,8% и нормализует показатели транспорта липидов в сыворотке крови. В ткани печени экстракт предотвращает активацию гликогенолиза и глюконеогенеза, подавление гликолиза, способствует нормализации активности ферментов пентозофосфатного пути и величины коэффициентов гормонально-метаболических взаимосвязей.

6. Экстракт куколок дубового шелкопряда не влияет на содержание кортикостерона в надпочечниках и сыворотке крови крыс. ЭКДШ снижает концентрацию глюкозы и увеличивает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови на фоне уменьшения содержания ТБК-реактивных субстанций в печени крыс, содержащихся на низкокалорийной диете. При алиментарной гиперхолестеролемии у крыс выявлены метаболические нарушения, характерные для развивающейся инсулинорезистентности (гипергликемия, гипертриацилглицеролемия и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности) в сочетании с проявлениями окислительного стресса (повышение содержания ТБК-реагирующих субстанций и снижение содержания восстановленного глутатиона). Экстракт куколок дубового шелкопряда нормализует уровни глюкозы,

холестерола, триацилглицеролов, холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, ТБК-реагирующих субстанций и восстановленного глутатиона в печени.

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшей разработки методов профилактики и фармакологической коррекции гормонально-метаболических нарушений при развитии ИР. В частности, результаты по эффективности ЭКДШ могут рассматриваться как фрагмент этапа доклинических испытаний препарата, обладающего профилактическим действием при развитии ИР.

Предложенные гормонально-метаболические биохимические коэффициенты могут использоваться как дополнительные диагностические критерии развития ИР у лиц, подвергающихся действию стрессорных и неблагоприятных экологических факторов.

Результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение (ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации ветеранов и инвалидов боевых действий на территории других государств», ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси»), научную деятельность (ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси») и учебный процесс (УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lakka, H.M. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men / H.M. Lakka, D.E. Laaksonen // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2709–2716.
2. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistance with dyslipidemia / T. McLaughlin [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 978–983.
3. Effect of simvastatine on endothelian function in cardiac syndrome X patients / E. Fabian [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 652–655.
4. Данилова, Л.И. Метаболический синдром / Л.И. Данилова, Н.В. Мурашко // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2004. – № 1. – С. 10–14.
5. Механизм развития патологии внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных систем организма человека / А.А. Новицкий [и др.] // Мед.-биол. и социал.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 1. – С. 5–9.
6. Митьковская, Н.П. Адаптация сердечно-сосудистой и эндокринной систем к хроническому стрессу у горнорабочих калийных рудников / Н.П. Митьковская // М-во здравоохран. Респ. Беларусь. – Минск, 2005. – Вып. X: Достижения мед. науки Беларуси. – С. 113–114.
7. Long-term follow-up of blood pressure in family members of soldiers killed during the war in Bosnia and Herzegovina / Ž. Šantić [et al.] // Croat Med. J. – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 416–423.
8. Ambulatory monitoring and physical health report in Vietnam veterans with and without chronic posttraumatic stress disorder / J.C. Beckham [et al.] // J. Trauma Stress. – 2003. – Vol. 16. – P. 329–335.
9. Степанова, Н.А. Создание и апробация алгоритма выявления метаболического синдрома X / Н.А. Степанова // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 37–42.
10. Дедов, И. Введение в диабетологию / И. Дедов, В. Фадеев // Руководство для врачей: учеб. пособие / И. Дедов, В. Фадеев. – М., 1998. – С. 83–99.
11. Pharmacologic management of nonalcoholic fatty liver disease / S.A. Harrison [et al.] // Clin. Liver Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 715–728.
12. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes / R.S. Hundal [et al.] // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 2063–2069.
13. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease / J. Siebler [et al.] // World of Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 1261–1267.

14. Чиркин, А.А. Антиоксидантные эффекты гемолимфы куколок китайского дубового шелкопряда при моделировании окислительного стресса в клетках человека / А.А. Чиркин [и др.] // *Вестник ВДУ*. – 2009. – № 3(53). – С. 152–158.
15. Чиркин, А.А. Жизнеспособность клеток куколок дубового шелкопряда / А.А. Чиркин [и др.] // *Вестник ВДУ*. – 2011. – № 1(61). – С. 30–36.
16. Himsworth, H.P. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types / H.P. Himsworth // *Lancet*. – 1936. – Vol. 1. – P. 127–130.
17. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease / D.J. Barker [et al.] // *Br. Med. J.* – 1989. – Vol. 298. – P. 564–567.
18. Thinness at birth and insulin resistance in adult life / D.I. Phillips [et al.] // *Diabetologia*. – 1994. – Vol. 37. – P. 150–154.
19. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level / J.A. Panza [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 1610–1616.
20. The insulin-sensitising agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome / A. Dunaif [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 3299–3306.
21. Nesto, R. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome / R. Nesto // *W. Am. J. Cardiovasc Drugs (New Zealand)*. – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 379–387.
22. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications // *Consultation*. – 1999. – Part 1: WHO/NCD/NCS. – P. 32–52.
23. Tensen, M.D. Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese humans. Review / M.D. Tensen // *Am. J. of clinical nutrition*. – 1998. – Vol. 67. – P. 531S–534S.
24. Neel, J.V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by «progress»? / J.V. Neel // *Am J. Hum Genet.* – 1962. – Vol. 14. – P. 353–362.
25. Мельниченко, Г.А. Ожирение в практике эндокринолога / Г.А. Мельниченко // *Русский мед. журнал*. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 82–87.
26. Новицкий, А.А. Метаболический синдром (синдром X) – «болезнь цивилизации» / А.А. Новицкий // *Донозоология*. – 2008. – № 2(3). – С. 15–19.

27. Evidence against protein kinase B as a mediator of contraction-induced glucose transport and GLUT4 translocation in rat skeletal muscle / S. Lund [et al.] // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 425. – P. 472–474.
28. Shulman, G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance / G.I. Shulman // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 171–176.
29. Fasting Hyperinsulinism, insulin Resistance Syndrome, and Coronary Artery Disease in Men and Women / C. Solymoss [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 1152–1156.
30. Taylor, S.I. Mutations of the insulin receptor gene / S.I. Taylor, D.E. Moller // *Insulin resistance.* – 1993. – P. 83–123.
31. Measurements of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes / S.B. Bowes [et al.] // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39. – P. 976–983.
32. Reaven, G.M. Insulin resistance: compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease / G.M. Reaven // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2399–2403.
33. Impaired insulin-receptor autophosphorylation is an early defect in fat-fed, insulin-resistance rats / J.F. Youngren [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91, № 5. – P. 2240–2247.
34. Мамедов, М.Н. Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принцип медикаментозной коррекции / М.Н. Мамедов // *Кардиология.* – 2004. – № 4. – С. 95–100.
35. Взаимосвязь уровня лептина с гемодинамическими показателями и постпрандиальной гликемией у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией / А.Н. Бритое [и др.] // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 27–30.
36. Ansett, B.J. The metabolic syndrome: an interplay of multiple subtle cardiovascular risk factors / B.J. Ansett // *J. Clin. Outcomes Manage.* – 2002. – Vol. 9. – P. 41–50.
37. DeFronzo, R.A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic heart disease / R.A. DeFronzo, E. Ferrannini // *Diabet Care.* – 1991. – Vol. 14. – P. 173–194.
38. Faster, D.W. Insulin resistance – a secret killer? / D.W. Faster // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 733–734.
39. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study / A.J. Hanky [et al.] // *Diabet Care.* – 2002. – Vol. 25, № 7. – P. 1177–1184.
40. Phosphoinositide 3-kinase is required for insulin-induced but not for growth hormone- or hyperosmolarity-induced glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes / H.W. Sakaue [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 1552–1562.

41. Deficient IRS-1 and GLUT4 protein expression in adipocytes from insulin resistant subjects / E. Carvalho [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1101–1103.
42. Multiple defects in muscle glycogen synthase activity contribute to reduced glycogen synthesis in non-insulin dependent diabetes mellitus / A.W. Thorburn [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 489–495.
43. Американская диабетологическая ассоциация: Консенсус конференции по инсулинорезистентности, 5–6 нояб. 1997 г. // *Международ. мед. журн.* – 1999. – № 1–2. – С. 66–70.
44. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие / Н.Т. Старкова [и др.] // *Терапевтич. архив.* – 2004. – № 10. – С. 54–58.
45. Черныш, О.В. Базальный уровень при метаболическом синдроме / О.В. Черныш, Т.В. Мохорт // *Здравоохранение.* – 2007. – № 3. – С. 4–6.
46. Molecular Basis of Insulin Resistance / E. Clauser [et al.] // *Hormone Researche.* – 1992. – Vol. 38. – P. 5–12.
47. Lebovitz, H.E. Insulin resistance: definition and consequences / H.E. Lebovitz // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2001. – Vol. 109. – P. S135–S148.
48. Аметов, А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Аметов // *Проблемы эндокринологии.* – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 31–36.
49. Kasuga, M. Insulin resistance and pancreatic β -cell failure / M. Kasuga // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 1756–1760.
50. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways / C.C. Wang [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 2562–2569.
51. Plasminogen receptors, urokinase receptors and their modulation on human endothelial cells / L.A. Miles [et al.] // *Blood.* – 1988. – Vol. 72. – P. 628–632.
52. Berthezene, F. Hypertriglyceridemia: Cause or Consequence of Insulin Resistance? / F. Berthezene // *Hormone Researche.* – 1992. – Vol. 38. – P. 39–40.
53. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 110, № 11. – P. 1448–1454.
54. Bajaj, M. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes / M. Bajaj // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1364–1370.
55. Can, F. Insulin resistance in Obese and Nonobese Man / F. Can // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1991. – Vol. 73. – P. 691–695.

56. Haffner, S.M. Hyperinsulinemia in a population at high risk for NIDDM / S.M. Haffner // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 220–224.
57. Балаболкин, М.И. Генетические аспекты сахарного диабета / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов // *Сахарный диабет.* – 2000. – № 1. – С. 2–10.
58. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study / W. Kannel [et al.] // *An Intern. Med.* – 1967. – Vol. 67. – P. 48–59.
59. Mechanisms of the pressor effects of the hepatic-portal venous fatty acids infusion / R.J. Grekin [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. R324–R330.
60. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system / J.E. Hall [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 103S–115S.
61. Nonalcoholic fatty liver disease: Further expression of the metabolic syndrome (review) / G. Tarantino [et al.] // *J. Gastroent. and Hepatology.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 293–303.
62. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K.I. Donnicidely [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1343–1351.
63. Mechanism of hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / V.T. Samuel [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 32345–32353.
64. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle / R. Barazzoni [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 288. – P. 228–235.
65. Oneta, C.M. Nonalcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations / C.M. Oneta, J.F. Dufour // *Swiss Med. Wkly.* – 2002. – Vol. 132. – P. 493–505.
66. The effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial / T.J. Orchard [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 2005. – Vol. 142, № 8. – P. 611–620.
67. Yahagi, N. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in Lepob mice / N. Yahagi // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 19353–19357.
68. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / N. Mendez-Sanchez [et al.] // *Liver International.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1157–1165.
69. Lam, T.K. Mechanisms of the free fatty acid induced increase in hepatic glucose production / T.K. Lam // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 284. – P. E863–E873.

70. Harwood, H.J. Acetyl-CoA carboxylase inhibition for the treatment of metabolic syndrome / H.J. Harwood // *Curr. Opin. Investig Drugs.* – 2004. – Vol. 5, № 3. – P. 283–289.
71. Has natural in human population produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? / S.H. Caldwell [et al.] // *Journal of Gastroent. and Hepat.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – S11–S19.
72. Day, C.P. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease / C.P. Day // *Seminars in Liver Diseases.* – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 44–54.
73. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage / C.M. Bergamini [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1611–1626.
74. Hepatic mitochondrial beta-oxidation in patients with nonalcoholic steatohepatitis assessed by ¹³C-octanoate breath test / L. Miele [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2335–2336.
75. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity / Z.Z. Li [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 1495–1503.
76. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis in mice / K. Tomita [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 415–424.
77. Transport function and regulation of mitochondrial uncoupling proteins 2 and 3 / M. Jaburek [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 26003–26007.
78. Peroxisomal lipid degradation via beta- and alpha-oxidation in mammals / G.P. Mannaerts [et al.] // *Cell Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol. 32. – P. 73–87.
79. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M.D. Weltman [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27. – P. 128–133.
80. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production / M. Pan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – P. 1277–1287.
81. Insulin resistance syndrom in Finland / M. Laakso [et al.] // *Cardiovascular Risk Factors.* – 1993. – Vol. 3. – P. 44–49.
82. Kolaczynski, J.W. Insulin resistance: site of the primary defect or how the current and the emerging therapies work / J.W. Kolaczynski, J.F. Cam // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 2890–2894.
83. Blood oxidative stress markers in nonalcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet / M.V. Machado [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 95–102.

84. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and nonalcoholic fatty liver disease / E. Serin [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2007. – Vol. 52, № 5. – P. 1183–1186.
85. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease / P. Puri [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 1081–1090.
86. NAFLD and hyperinsulinemia are major determination of serum ferritin levels / S. Zelber-Sagi [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 700–707.
87. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: Evidence from a case-control study / L. Valenti [et al.] // *Am. J. Gastroenter.* – 2007. – Vol. 102, № 6. – P. 1251–1258.
88. Restriction of dietary calories, fat and iron improves nonalcoholic fatty liver disease / M. Yamamoto [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 498–503.
89. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Manco [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2007. – Vol. 127, № 6. – P. 954–960.
90. Adipokines and cytokines in nonalcoholic fatty liver disease / M.H. Jarrar [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 412–421.
91. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver / D.E. Cintra [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 48, № 4. – P. 628–637.
92. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease / R. Aller [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 1088–1092.
93. Boden, J. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction / J. Boden, G. Shulman // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32. – P. 14–23.
94. Syndrome X: prevalence in large population study / J. Lui [et al.] // *NMCD*. – 1997. – Vol. 7. – P. 70–76.
95. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway / A.E. Fieldstein [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 185–190.
96. Огонов, Р.Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study / Р.Г. Огонов, А.А. Александров // *Рус. мед. журн.* – 2002. – № 1. – С. 486–491.

97. Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent mechanism in human skin fibroblasts ex vivo / G. Ceolotto [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1344–1351.
98. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology / C.C. Wang [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 2735–2740.
99. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase- and MAP-kinase-mediated signaling in human muscle / K. Cusi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 311–320.
100. Leibowitz, S.F. Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes / S.F. Leibowitz // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 739. – P. 12–35.
101. Jequier, E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance / E. Jequier // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 967. – P. 379–388.
102. Parekh, S. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: Implications for nonalcoholic fatty liver disease / S. Parekh, F.A. Anania // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 6. – P. 2191–2207.
103. Hotamisligil, G.S. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases / G.S. Hotamisligil, E. Erbay // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 923–934.
104. Clinical study on the role of leptin and insulin resistance in the pathogenesis of obesity-related hypertension / M. Yamakado [et al.] // *Am. J. Hyperten.* – 2001. – Vol. 14. – P. 222A.
105. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution / C.T. Montague [et al.] // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46. – P. 342–347.
106. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity / M.F. Saad [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 453–459.
107. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures / N. Shigemura [et al.] // *Endocrin.* – 2004. – Vol. 145. – P. 839–847.
108. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin / P. Kristensen [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 72–76.
109. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure / M.L. Gorreria [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 936–942.
110. Sympathetic and cardiorenal action of leptin / W.G. Haynes [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P. 619–623.
111. Brown, M.R. Glucocorticoid suppression of sympathetic nervous system and abrenal medulla / M.R. Brown, L.A. Fisher // *Life Sci.* – 1986. – Vol. 39. – P. 1003–1112.

112. The effects of glucocorticoids on leptin levels in humans may be restricted to acute pharmacologic dosing / D.J. Torpy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1821–1822.
113. Leptin activation of STAT 3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice / C. Vaisse [et al.] // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 14. – P. 95–97.
114. Divergence of the feeding and thermogenic pathways influenced by NPY in the hypothalamic PVN of the rats / C.M. Kotz [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. R471–R477.
115. Leptin: physiology and pathophysiology / G. Frühbeck [et al.] // *Clin. Physiol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 399–419.
116. Szanto, I. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line / I. Szanto, C. Kahn // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 2355–2360.
117. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin / Y.B. Kim [et al.] // *Endocrin.* – 2000. – Vol. 141. – P. 2328–2339.
118. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets / A.L. Pallett [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 38. – P. 267–270.
119. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency / I.S. Farooqi [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 879–884.
120. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects / S.M. Haffner [et al.] // *Int. J. Obes.* – 1998. – Vol. 22. – P. 899–905.
121. Chronic leptin infusion increases arterial pressure / E.W. Shek // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – P. 409–414.
122. Jeguer, E. Regulation of body weight in humans / E. Jeguer, L. Tappy // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79, № 2. – P. 451–475.
123. Wojtczak, L. Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria / L. Wojtczak, P. Schoufeld // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1993. – Vol. 1183. – P. 41–57.
124. Leptin-induced adipose apoptosis: implications for body weight regulation / P.S. Gullicksen [et al.] // *Apoptosis.* – 2003. – Vol. 8. – P. 327–335.
125. Unger, R.H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R.H. Unger, L. Orci // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 312–321.

126. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice / K. Rahmouni [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 486–490.
127. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes / T.G. Kirchgesner [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2777–2782.
128. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans / M.S. Zumbach [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 4080–4082.
129. Depot-specific release of leptin from subcutaneous and omental adipocytes in suspension culture: effect of tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta-1 / H. Gottschling-Zeller [et al.] // *Eur. J. Endocrin.* – 1999. – Vol. 141. – P. 436–442.
130. Biological action of leptin as an angiogenic factor / M.R. Sierra-Honigmann [et al.] // *Science*. – 1998. – Vol. 281. – P. 1683–1686.
131. Leptin induces proliferation of pancreatic beta cell line MIN6 through activation of mitogen-activated protein kinase / K. Tanabe [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 241. – P. 765–768.
132. Evidence for a leptin-neuropeptide Y axis for the regulation of growth hormone secretion in the rat / B.A. Vuagnat [et al.] // *Neuroendocrinol.* – 1998. – Vol. 67. – P. 291–300.
133. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin-deficiency patients / M. Ozata [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 312–316.
134. Sparing effect of leptin on liver glycogen stores in rats during the fed-to-fasted transition / R.M. O'Doherty [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. E544–E550.
135. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G.M. Lord [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 394. – P. 897–901.
136. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus / M.L. Hakansson [et al.] // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18. – P. 559–572.
137. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects / J.H. Pinkney [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 49. – P. 583–588.
138. Взаимосвязь уровня лептина с гемодинамическими показателями и постпрандиальной гликемией у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией. / А.Н. Бритое [и др.] // *Кардиоваск. тер. и проф.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 27–30.

139. Clinical study on the role of leptin and insulin resistance in the pathogenesis of obesity-related hypertension / M. Yamakado [et al.] // *Am. J. Hyperten.* – 2001. – Vol. 14. – P. 222A.
140. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension / K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 245–249.
141. Plasma concentration of TNF- α and its soluble receptors in obese subjects / H. Hauner [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22. – P. 1239–1243.
142. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance / I. Zavaroni [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 702–706.
143. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion / B. Voiarova [et al.] // *Obes. Res.* – 2001. – Vol. 9. – P. 414–417.
144. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis / B. Gustafson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2276–2283.
145. Hotamisligil, G.S. The role of TNF- α and TNF receptors in obesity and insulin resistance / G.S. Hotamisligil // *J. Int. Med.* – 1999. – Vol. 245. – P. 621–625.
146. Tumor Necrosis Factor and Regulation of Adipose Tissue *N. Engl. J. Med.* / E. Arner [et al.] // *J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1151–1153.
147. TNF- α mediates apoptosis of brown adipocytes and defective brown adipocyte function in obesity / E. Nisoli [et al.] // *Proceed. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 8033–8038.
148. Argiles, I.M. Journey from cachexia to obesity by TNT / I.M. Argiles, J. Lopes-Soriano // *FASEB J.* – 1997. – Vol. 11. – P. 743–751.
149. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? / M. Chandron [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 2442–2450.
150. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation / N. Kubota [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 25863–25866.
151. Matsuzawa, Y. Adipocytokines and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa // *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 34–39.
152. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients / A. Lihn [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 284. – P. E443–E448.
153. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein / T. Combs [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1875–1881.

154. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis / T. Yamauchi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 2461–2468.
155. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuiawa [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 29–33.
156. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia / M. Matsubara [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 2764–2769.
157. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулиемии и уровня неэстерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий / Ю.В. Фролова [и др.] // *Мед. академ. журн.* – 2005. – № 5. – С. 43–49.
158. Адепонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д.А. Танянский [и др.] // *Кардиология.* – 2008. – № 12. – С. 20–25.
159. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8, № 11. – P. 288–295.
160. Winder, W. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes / W. Winder, D. Hardie // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 277. – P. E1–E10.
161. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages / T. Yokota [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 1723–1732.
162. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans / J. Bruun [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 285. – P. E527–E533.
163. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism / O. Tschritter [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 239–243.
164. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin / F. Abbasi [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53. – P. 585–590.
165. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension / M. Adamczak [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 72–75.
166. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes / M. Schulze [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1680–1687.

167. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios / M. Matsubara [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148. – P. 343–350.
168. Resistin, obesity and insulin resistance / A. Shuldiner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 18. – P. 1345–1346.
169. Smith, U. Resistin – resistant to defining its role / U. Smith // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10. – P. 61–62.
170. The hormone resistin links obesity to diabetes / C. Steppan [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 409. – P. 307–312.
171. Ghrelin is a growth hormone – releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima [et al.] // *Nature.* – 1999. – Vol. 402. – P. 656–660.
172. Ghrelin, a novel growth hormone – releasing acylated peptide, is synthesized in distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans / Y. Date [et al.] // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141. – P. 4255–4261.
173. Cowley, M.A. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis / M.A. Cowley // *Neuron.* – 2003. – Vol. 37. – P. 649–661.
174. Mori, K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin / K. Mori // *FEBS Lett.* – 2003. – Vol. 486. – P. 213–216.
175. Takaya, K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans / K. Takaya // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 4908–4911.
176. Popovic, V. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level / V. Popovic [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3450–3453.
177. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of mid-brain dopamine neurons while promoting appetite / A. Abizaid [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 3229–3239.
178. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader–Willi syndrome / A. Hagg [et al.] // *J. Clin. Endocr.* – 2003. – Vol. 88. – P. 174–178.
179. Патогенетические аспекты ожирения / И.И. Дедов [и др.] // *Ожирение и метаболизм.* – 2004. – № 1. – С. 3–9.
180. Plasma ghrelin levels after diet – induced weight loss or gastric by pass surgery / D.E. Cummings [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1623–1630.
181. Ghrelin induces adiposity in rodents / M. Tschop [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 407. – P. 908–913.

182. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes / S.M. Poykko [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 2546–2553.
183. Edward, E. Ghrelin / E. Edward, M. Mason // *IBSR. Newsletter Summer*. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 45.
184. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations / H.-M. Lee [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 185–190.
185. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis / M.A. Cowley [et al.] // *Neuron*. – 2003. – Vol. 37. – P. 649–661.
186. Ghrelin action in brain controls adipocytin metabolism / C. Theander-Carrillo [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 1983–1993.
187. Altman, J. Weight in the balance / J. Altman // *Neuroendocrinology*. – 2002. – Vol. 76. – P. 131–136.
188. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы женщины / А.И. Давыдов [и др.] // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* – 2004. – № 6. – С. 84–89.
189. Dinneen, S. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans / S. Dinneen [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 2283–2290.
190. The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action / D.P. Rooney [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 77. – P. 1180–1183.
191. Adrenalectomy increases sensitivity to central insulin / M. Chavez [et al.] // *Physiol. Behav.* – 1997. – Vol. 62. – P. 631–634.
192. Increased glucocorticoid sensitivity in islet beta-cells: effects on glucose 6-phosphatase, glucose cycling and insulin release / Z.-C. Ling [et al.] // *Diabetologia*. – 1998. – Vol. 41. – P. 634–639.
193. Stubbs, M. Central glucocorticoid regulation of parasympathetic drive to pancreatic B-cells in the obese fa/fa rat / M. Stubbs, D.A. York // *Int. J. Obes.* – 1991. – Vol. 15. – P. 547–553.
194. Ross, E.J. Cushing's syndrome – killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis / E.J. Ross, D.C. Linch // *Lancet*. – 1982. – Vol. 2. – P. 646–649.
195. Effect of dexamethasone and cortisone on insulin receptors in normal human male / A. Bertoli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980. – Vol. 51. – P. 503–507.
196. Prednisone increases the number of insulin receptors on monocytes from normal subjects / H. Beck-Nielsen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980. – Vol. 50. – P. 1–4.

197. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects / G. Pagano [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1983. – Vol. 72. – P. 1814–1820.
198. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action / R.A. Rizza [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1982. – Vol. 54. – P. 131–138.
199. The effect of glucocorticoids on the insulin receptor: an in vivo and in vitro study / I.G. Fantus [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1981. – Vol. 52. – P. 953–960.
200. Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo / F. Giorgino [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 2020–2030.
201. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle / G. Dimitriadis [et al.] // *Biochem. J.* – 1997. – Vol. 321. – P. 707–712.
202. Reversal of steroid-induced insulin resistance by a nicotinic-acid derivative in man / A. Ekstrand [et al.] // *Metabolism.* – 1992. – Vol. 41. – P. 692–697.
203. Involvement of non-esterified fatty acid oxidation in glucocorticoid-induced peripheral insulin resistance in vivo in rats / C. Guillaume-Gentil [et al.] // *Diabetologia.* – 1993. – Vol. 36. – P. 899–906.
204. In vivo effect of free fatty acids on the specific binding of glucocorticosteroids to corticosteroid binding globulin and liver receptors in immature rats / M. Haourigui [et al.] // *Steroids.* – 1994. – Vol. 59. – P. 46–54.
205. Glucocorticoid induction of epinephrine synthesizing enzyme in rat skeletal muscle and insulin resistance / B.J. Kennedy [et al.] // *Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 303–307.
206. The regulation of lipoprotein lipase gene expression by dexamethasone in isolated rat adipocytes / J.M. Ong [et al.] // *Endocrinology.* – 1992. – Vol. 130. – P. 2310–2316.
207. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension: inhibition of endothelium-dependent vasodilation in rat and human vessels / B.R. Walker [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 144. – P. OC34.
208. Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow / M.F. Dallman [et al.] // *Front. Neuroendocrinol.* – 1993. – Vol. 14. – P. 303–347.
209. Hanson, R.W. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression / R.W. Hanson, L. Reshef // *Annu. Rev. Biochem.* – 1997. – Vol. 66. – P. 581–611.

210. The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action / D.P. Rooney [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 77. – P. 1180–1183.
211. Dexamethasone increases glucose cycling, but not glucose production, in healthy subjects / A. Wajngot [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 259. – P. E626–E632.
212. Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone / R.S. Lindsay [et al.] // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1299–1305.
213. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring / M.J. Nyirenda [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 2174–2181.
214. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat / N.S. Levitt [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 1996. – Vol. 64. – P. 412–418.
215. 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase is an exclusive 11β -reductase in primary cultures of rat hepatocytes: effect of physicochemical and hormonal manipulations / P.M. Jamieson [et al.] // *Endocrinology.* – 1995. – Vol. 136. – P. 4754–4761.
216. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study / S.A. Chubb [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5317–5320.
217. Cappola, A.R. Hypothyroidism and atherosclerosis / A.R. Cappola, P.W. Ladenson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2438–2444.
218. Independent influence of insulin, catecholamines, and thyroid hormones on metabolic syndrome / G. De Pergola [et al.] // *Obesity.* – 2008. – Vol. 16. – P. 2405–2411.
219. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women / G. De Pergola [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 67. – P. 265–269.
220. Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital / B.M. Singh [et al.] // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 25. – P. 141–145.
221. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 270–278.

222. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism / G. Dimitriadis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4930–4937.
223. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects / S.J. Bakker [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1206–1211.
224. Demidova, T. The role of thyroid hypofunction in development of metabolic syndrome / T. Demidova, O.R. Galieva // *Ter. Arkh.* – 2009. – Vol. 81, № 4. – P. 69–73.
225. Association between thyroid hormones, insulin resistance, and metabolic syndrome / H.K. Kumar [et al.] // *Saudi Med. J.* – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 179–183.
226. Reinehr, T. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity / T. Reinehr, W. Andler // *Arch. Dis. Child.* – 2002. – Vol. 87. – P. 320–323.
227. Nestler, J.E. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation / J.E. Nestler // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 24. – P. S71–S73.
228. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome / A. Mueller [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 10, № 10. – P. 1–7.
229. Hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the human hypothalamus are innervated by neuropeptide Y, agouti-related protein, and alpha-melanocystimulating hormone / E. Mihály [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2596–2603.
230. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile / M. Tagliaferri [et al.] // *Obes. Res.* – 2001. – Vol. 9. – P. 196–201.
231. Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital / B.M. Singh [et al.] // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 25. – P. 141–145.
232. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects // S.J. Bakker [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1206–1211.
233. Pihlajamaki, J. Thyroid hormone-regulated regulation of gene expression in human fatty liver / J. Pihlajamaki [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 9. – P. 1206–1211.
234. Oppenheimer, J.H. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat / J.H. Oppenheimer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 87, № 1. – P. 125–132.

235. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects / A. Roos [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 491–496.
236. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population / S.Y. Lin [et al.] // *Metabolism.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1524–1528.
237. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 270–278.
238. Higher serum free thyroxine levels are associated with coronary artery disease / C.H. Jung [et al.] // *Endocr. J.* – 2008. – Vol. 55. – P. 819–826.
239. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects / B.J. Kim [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 70. – P. 152–160.
240. Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia / C.S. Mitchell [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120. – P. 1345–1354.
241. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies / T.M. Ortiga-Carvalho [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 174. – P. 121–125.
242. Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion / H. Wang [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 286. – P. E1–E7.
243. Thyroid hormone regulates the obesity gene *tub* / N.P. Koritschoner [et al.] // *EMBO Rep.* – 2001. – Vol. 2. – P. 499–504.
244. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats / C.J. Torrance [et al.] // *Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138. – P. 1204–1214.
245. Effect of hyperthyroidism on spontaneous physical activity and energy expenditure in rats / J.A. Levine [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94. – P. 165–170.
246. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status / R. Nogueiras [et al.] // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 408–414.
247. Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes / A. Kautzky-Willer [et al.] // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – P. 607–614.
248. Insulin resistance does not change the ratio of proinsulin to insulin in normal volunteers / P. Wang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 3221–3224.
249. Yudkin, J.S. Circulating proinsulin-like molecules / J.S. Yudkin // *J. Diabetes Complications.* – 1993. – Vol. 7. – P. 113–123.

250. Insulin, proinsulin: insulin ratio, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women / A.D. Pradhan [et al.] // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 114. – P. 438–444.
251. Serum Insulin, Proinsulin and Proinsulin/Insulin Ratio in Type 2 Diabetic Patients: As an Index of beta-Cell Function or Insulin Resistance / N.H. Kim [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 195–201.
252. The relation of proinsulin and insulin to insulin sensitivity and acute insulin response in subjects with newly diagnosed Type II diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / L. Mykkänen [et al.] // *Diabet.* – 1999. – Vol. 42. – P. 1060–1066.
253. Insulin, proinsulin and insulin resistance status in relation to lipid profiles among school children in Taiwan – The Taipei Children Heart Study / A.T. Hsieh [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2003. – Vol. 36. – P. 367–372.
254. Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness: Insulin Resistance Atherosclerosis Study / S.M. Haffner [et al.] // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 1498–1503.
255. Lyon, C.J. Hsueh WA: Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease (Review) / C.J. Lyon, W.A. Hsueh // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 62S–68S.
256. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo / T.K. Nordt [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 764–770.
257. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin: a potential risk factor for vascular disease / T.K. Nordt [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 321–330.
258. Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study / J.S. Yudkin [et al.] // *Diabetologia.* – 2002. – Vol. 45. – P. 327–336.
259. Biosynthetic human proinsulin: review of chemistry, in vitro and in vivo receptor binding, animal and human pharmacology studies, and clinical trial experience / J.A. Galloway [et al.] // *Diabetes Care.* – 1992. – Vol. 15. – P. 666–692.
260. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
261. Basal and dynamic proinsulin-insulin relationship to assess β -cell function during OGTT in metabolic disorders / A. Tura [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 285. – P. E155–E162.

262. Bjorntrop, P. Abdominal obesity and risk / P. Bjorntrop // Clin. Exp. Hyper. Theory and Practice. – 1990. – Vol. A12, № 5. – P. 783–794.
263. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R.A. DeFronzo [et al.] // Am J. Physiol. – 1979. – Vol. 237. – P. E214–E223.
264. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома / Г.Е. Ройтерберг [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 94–101.
265. Laakso, M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? / M. Laakso // Am J. Epidemiol. – 1993. – Vol. 137. – P. 959–965.
266. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals / S.M. Haffner [et al.] // Hypertension. – 1992. – Vol. 20. – P. 38–45.
267. Himsworth, H.P. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types / H.P. Himsworth // Lancet. – 1936. – Vol. 1. – P. 127–130.
268. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus / M. Seltzer [et al.] // J. Clin. Invest. – 1967. – Vol. 46. – P. 323–330.
269. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е.К. Алишева // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 29–34.
270. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / М.Н. Мамедов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2000. – № 1. – С. 44–47.
271. Tietz, N.W. Clinical Guide to Laboratory Tests Third Edition / N.W. Tietz // WB Saunders. – 1995. – С. 176–177.
272. Cam, F. Insulin resistance in obese and nonobese man / F. Cam // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol. 73. – P. 691–695.
273. Haffner, S.M. Hyperinsulinemia in a population at high risk for NIDDM / S.M. Haffner // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315. – P. 220–224.
274. Use and Abuse of HOMA Modeling / T.M. Wallace [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1487–1495.
275. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations / R.C. Turner [et al.] // Metabolism. – 1979. – Vol. 28. – P. 1086–1096.
276. Spectrum of lipid and lipoprotein indices in human subjects with insulin resistance syndrome / S.H. Khan [et al.] // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2008. – Vol. 20, № 3. – P. 17–22.
277. Katz, A. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans / A. Katz // J. Clin. Epidemiol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 2402–2410.

278. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies / R.L. Hanson [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 151. – P. 190–198.
279. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects / T. Andersen [et al.] // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 224–229.
280. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study / M.A. Huang [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1072–1081.
281. Мамедов, М.Н. Перспективы применения антигипергликемических препаратов у больных с метаболическим синдромом и преддиабетом / М.Н. Мамедов, В.Н. Шишкова // *Кардиология.* – 2007. – № 6. – С. 88–93.
282. Влияние флувастатина пролонгированного действия на показатели липидного обмена у больных с сахарным диабетом 2-го типа и смешанной гиперлипидемией / С.Г. Козлов [и др.] // *Кардиология.* – 2004. – № 10. – С. 60–63.
283. The Effects of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment / G. Riegger [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol. 144. – P. 263–270.
284. Кухарчук, В.В. Атеросклероз. Актуальные вопросы профилактики и терапии / В.В. Кухарчук // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 80–85.
285. Оценка эффективности комплексной терапии антигипертензивными средствами и бигуанидами у больных с метаболическим синдромом / В.И. Маколкин [и др.] // *Кардиология.* – 2004. – № 10. – С. 39–42.
286. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis / L.A. Adams [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 2365–2368.
287. Lithell, N.O. Insulin resistance and diabetes in the context of treatment of hypertension / N.O. Lithell // *Blood Press.* – 1998. – Vol. 3. – P. 28–31.
288. Мамедов, М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях / М.Н. Мамедов // *Кардиология.* – 2005. – № 5. – С. 92–100.
289. Гиполипидемические свойства растворимых пищевых волокон (пектина) у больных ишемической болезнью сердца / С.В. Шалаев [и др.] // *Кардиология.* – 1998. – № 3. – С. 26–29.
290. Effects of psylliumhydrophilic mucilloid on LDL-cholesterolemic men / G.T. Everson [et al.] // *J. Lipid Res.* – 1993. – Vol. 33. – P. 1183–1192.
291. Климов, А.Н. Липопротеиды плазмы крови, их функция и метаболизм. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / А.Н. Климов. – М., 1981. – С. 45–75.

292. Влияние тканевого рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (эйконола) на перекисное окисление липидов, аритмии и летальности при острой ишемии, реперфузии и инфаркте миокарда в эксперименте / Ф.З. Меерсон [и др.] // Кардиология. – 1993. – № 3. – С. 43–48.
293. Роль рыбных пищевых добавок в лечении и профилактики атерогенной дислипидемии / А.Л. Верткий [и др.] // Кардиология. – 1994. – № 8. – С. 22–28.
294. Fish oils in hypertriglyceridaemia: a dose-response study / S.M. William [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1990. – Vol. 51. – P. 399–406.
295. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis / N. Tanaka [et al.] // *J. Clin. Gastroenter.* – 2008. – Vol. 42, № 4. – P. 413–418.
296. Мараховский, Ю.Х. Клиническая оценка потенциальных возможностей и ограничений гепатопротекторов // *Рецепт.* – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 42–49.
297. The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: A pilot study / C. Loguercio [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2007. – Vol. 52, № 9. – P. 2387–2395.
298. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние антиоксидантной защиты / А.С. Логинов [и др.] // *Тер. архив.* – 1995. – Т. 67, № 2. – С. 3–6.
299. Иммуномодулирующее и гепатопротекторное действие ретиноидов при токсическом поражении печени, вызванном D-галактозамином / Е.Н. Конопля [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1996. – № 7. – С. 22–25.
300. Характеристика гепатопротекторных лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке России / В.А. Егоров [и др.] // *Фармация.* – 1999. – № 6. – С. 23–26.
301. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: руководство для врачей / С.Я. Соколов. – М.: МИА, 2000. – 976 с.
302. Green tea extract protects leptin-deficient, spontaneously obese mice from hepatic steatosis and injury / R.S. Bruno [et al.] // *Journal of Nutrition.* – 2008. – Vol. 138, № 2. – P. 323–331.
303. Западнюк, И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк [и др.]. – Киев: Вища школа, 1983. – 381 с.
304. Model of nonalcoholic steatohepatitis / C.S. Lieber [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 502–509.
305. Трокоз, В.А. Способ получения лечебного экстракта / В.А. Трокоз [и др.]; Авторское свидетельство СССР, № 178439 А1; патент Украины 1696. – 1997.

306. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: an in vivo model of tumorigenesis in the rat / C. Boltze [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, № 7. – P. 2584–2592.
307. Jowsufzal, S.Y. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S.Y. Jowsufzal, M. Siddigi // *Experientia*. – 1976. – Vol. 8. – P. 1033–1034.
308. Исследование гиполипидемических и антиоксидантных свойств пи- камиллона и карнитина хлорида / И.М. Белай [и др.] // *Український ревматологічний журнал*. – 2001. – № 1(3). – С. 6–8.
309. Чиркин, А.А. Липидный обмен / А.А. Чиркин [и др.]. – М.: Меди- цинская литература, 2003. – 122 с.
310. Bragdon, J.H. A simple method for measurement of cholesterol / J.H. Bragdon // *Lipids and steroid hormones in clinical medicine*. – 1960. – Vol. 2. – P. 78–83.
311. Blober, G. Distribution of radioactivity between the acid-soluble pool and pools of RNA in the nuclear, nonsedimentable and ribosome fractions of rat liver after a single injection of labeled orotic acid / G. Blober, V.R. Potter // *Biochem. Biophys. Acta*. – 1968. – Vol. 166. – P. 48–54.
312. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.
313. Krisman, C.R. A method for the colorimetric estimation of glycogen with iodine / C.R. Krisman // *Anal. Biochem.* – 1962. – Vol. 4. – P. 17–23.
314. Insulin-dependent synthesis of liver glucokinase in the rat / M. Salas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1963. – Vol. 238, № 11. – P. 3535–3538.
315. Захарьин, Ю.Л. Метод определения активности глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы / Ю.Л. За- харьин // *Лаб. дело*. – 1967. – № 6. – С. 327–330.
316. Куликова, А.И. Активность фосфофруктокиназы скелетных мышц и сердца крыс при гемической гипоксии / А.И. Куликова // *Вопр. мед. химии*. – 1966. – Т. 12, № 2. – С. 196–199.
317. Racker, E. Spectrophotometric measurement of hexokinase and phosphohexokinase activity / E. Racker // *J. Biol. Chem.* – 1947. – Vol. 167, № 3. – P. 843–853.
318. Товарницкий, В.И. Метод определения альдолазы в сыворотке кро- ви / В.И. Товарницкий // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1964. – Т. 1. – С. 303–310.
319. Влияние инсулина на активность транскетолазы и трансальдолазы в печени крыс / А.М. Каразе // *Биохимия*. – 1973. – Т. 38, № 3. – С. 515–519.

320. Шатинскене, Р.-М.Р. Влияние тироксина на ферменты пентозо-фосфатного пути обмена углеводов в сердечной мышце / Р.-М.Р. Шатинскене, А.И. Колотилова // *Вопр. мед. химии.* – 1970. – Т. 16, № 5. – С. 491–498.
321. Головацкий, И.Д. Мікрометод одночасного визначення гептулози і пентоз та деякі особливості обміну цих сполук в тканинах тварин / И.Д. Головацкий // *Укр. біохім. журн.* – 1965. – № 6. – С. 927–934.
322. Bruns, F.N. Uber den Stoffwechsel von Ribose-5-phosphat in Hämolyysaten. III. Quantitative Bestimmung von Sedoheptulose-7-phosphat und einige Eigenschaften der Transketolase der Erythrozyten und des Blutserums / F.N. Bruns // *Biochem. Ztschr.* – 1958. – Vol. 330. – P. 497–508.
323. Gubler, C.J. Studies on the physiological functions of thiamine. The effects thiamine deficiency and thiamine antagonists on the oxidation of α -keto acids by rat tissues / C.J. Gubler // *J. Biol. Chem.* – 1961. – Vol. 236, № 12. – P. 3112–3120.
324. Балаба, Т.Я. Влияние амитал-натрия на активность фосфорилазы мышечной ткани при местной ишемии / Т.Я. Балаба // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1960. – Т. 50, № 9. – С. 85–89.
325. Najjar, V.A. The isolation and properties of phosphoglucomutase / V.A. Najjar // *J. Biol. Chem.* – 1948. – Vol. 175, № 1. – P. 281–290.
326. Harper, A.E. Hormonal factors affecting glucose-6-phosphatase activity. Effect of hypophysectomy and replacement therapy in the rat / A.E. Harper, F.G. Young // *Biochem. J.* – 1959. – Vol. 71, № 4. – P. 696–701.
327. Weber, G. Fructose-1,6-diphosphatase and lactic dehydrogenase activity in hepatoma and in control human and animal tissues / G. Weber, A. Cantero // *Cancer Res.* – 1959. – Vol. 19, № 7. – P. 763–768.
328. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Е.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
329. Sedlak, K.J. Estimation of total proteinbound and nonprotein sulfhydryl group in tissues with Ellmans reagent / K.J. Sedlak, R. Lindsay // *Anal. Biochem.* – 1968. – Vol. 25. – P. 192–205.
330. Чиркин, А.А. Клинический анализ лабораторных данных / А.А. Чиркин. – М.: Медицинская литература, 2004. – 384 с.
331. Чиркин, А.А. Антиоксидантная активность куколок китайского дубового шелкопряда / А.А. Чиркин [и др.] // *Ученые записки УО «ВГУ им. П.М. Машерова».* – 2007. – Т. 6. – С. 247–265.
332. Бенсон, Дж. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине /

Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков // Дж. Бенсон, Дж. Паттерсон. – М., 1974. – С. 9–84.

333. Чиркин, А.А. Химическая характеристика гемолимфы куколок китайского дубового шелкопряда, акклиматизированного в Витебской области / А.А. Чиркин [и др.] // Матер. II Междунар. конф. – Витебск, 2008. – С. 19–21.
334. Чиркин, А.А. Использование куколок китайского дубового шелкопряда для экологического мониторинга и метаболической терапии / А.А. Чиркин [и др.] // Экологическая антропология. – Минск: ИООО «Право и экономика», 2008. – С. 191–195.
335. Чиркин, А.А. Оценка цитотоксичности водного экстракта куколок дубового шелкопряда / А.А. Чиркин [и др.] // Молекулярная и биохимическая фармакология: материалы междунар. науч. конф., посвященной 80-летию НАНБ. – Гродно, 2008. – С. 83–84.
336. Биологически активные продукты из дубового шелкопряда: аспекты использования с лечебно-профилактической целью / В.А. Трокоз [и др.] // 2 Всероссийская конференция по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных: сб. тез. – М., 2006. – С. 21–28.
337. Степанова, Н.А. Нарушения обмена веществ и иммунитета у ликвидаторов чернобыльской катастрофы / А.А. Чиркин, Н.А. Степанова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 4. – С. 36–41.
338. Асатиани, В.С. Биохимический анализ / В.С. Асатиани. – Тбилиси, 1931. – Ч. 2. – 512 с.

Научное издание

БАЛАЕВА-ТИХОМИРОВА Ольга Михайловна

**ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Монография

Технический редактор	<i>Г.В. Разбоева</i>
Корректор	<i>А.Н. Фенченко</i>
Компьютерный дизайн	<i>И.В. Волкова</i>

Подписано в печать 18.11.2013. Формат 60x84¹/₁₆. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 10,29. Уч.-изд. л. 10,01. Тираж 100 экз. Заказ .

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

ЛИ № 02330/110 от 30.01.2013.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.