

ЭНДОГЕННЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.А. Чиркин

Витебский государственный университет имени П.М. Машерова, chir@tut.by

Введение. Метаболический синдром может быть выявлен у каждого 4-6 жителя планеты Земля. Это связано, вероятно, с взаимодействием двух важнейших биологических явлений в процессе эволюции: 1) с аккумуляцией солнечной энергии в связях молекулы глюкозы при фотосинтезе аутоотрофов и последующем освобождении этой энергии при гликолизе в клетках гетеротрофов, для чего потребовался инсулин; 2) появлением кислорода около 2 миллиардов лет тому назад, что привело как к мощному ускорению эволюции за счет функционирования энергетически выгодных аэробных механизмов, так и к появлению активных метаболитов кислорода (АМК), для обезвреживания и нейтрализации которых параллельно формировалась антиоксидантная система. В этих явлениях слабыми местами оказались передача гормонального сигнала на исполнительные системы – развитие инсулинорезистентности и обезвреживание избыточно накапливающихся цитотоксичных АМК. Экспериментальными и клиническими исследованиями было доказано, что развитие инсулинорезистентности связано с окислительным стрессом на фоне недостаточности антиоксидантных систем [1,2]. Эндогенные антиоксиданты формируются из поступающих с пищей молекул, обладающих способностью обезвреживать АМК (витамины С, А, Е, бета-каротин, липоевая кислота, ликопин); из молекул обмена веществ (белки, пептиды, кофакторы ферментов и др.); продуктов распада макромолекул при окислительном стрессе (мочевая кислота, билирубин); индукторов экспрессии генов антиоксидантных ферментов (действие на элементы антиоксидантного реагирования генов Erythroid 2 C-45, Nrf1, Nrf2, Keap-1, TRX1 и других факторов); антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктазы, каталазы тиоредоксинредуктазы, супероксиддисмутаза, гемоксигеназы). Эндогенные антиоксиданты выполняют свои функции в разных компартментах организма – внутри клеток, на поверхности слизистых оболочек и в плазме крови, в связи с чем их спектры различаются. Более того, известна шкала потенциалов радикальных реакций в мВ: кислород (+82) < Fe³⁺-ЭДТА (+120) < аскорбат (+282) < токоферол (+480) < урат (+590) < глутатион (+920) < пероксильный радикал (+1000) < алкоксильный радикал (+1600) < гидроксильный радикал (+2300). Очевидно, что для обезвреживания компонентов этой шкалы будут требоваться разные количества отличающихся по донорно-акцепторным свойствам молекул-антиоксидантов. Так, например, в плазме крови человека имеется следующий ряд антиоксидантных молекул (мкМ): альбумин (500) > мочевая кислота (160-450) > аскорбиновая кислота (30-150) > токоферол (15-40) > билирубин (5-20) > глутатион (<2) > убихинол-

10 (0,4-1,0) > бета-каротин (0,3-0,6) [3]. Для изучения патогенеза метаболического синдрома целесообразно оценивать также содержание эндогенного антиоксиданта – липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ассоциированного с ними фермента лецитин-холестерол-ацилтрансферазы [4]. Целью сообщения явилась попытка оценить роль эндогенных антиоксидантов в развитии метаболического синдрома у мужчин, подвергавшихся в прошлом хроническому стрессовому воздействию.

Материалы и методы. В работе проанализированы биохимические исследования банка сыворотки крови 1226 ликвидаторов (поглощенная доза излучения 0,05-0,1 Гр), 3441 пациентов Республиканского липидного лечебно-диагностического центра метаболической терапии (РЛДЦМТ), а также 1500 воинов-интернационалистов из ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации воинов-интернационалистов» (РЦМРВИ). Все обследованные не различались по возрасту, находились в состоянии практического здоровья или длительной ремиссии.

В предварительных исследованиях с использованием рекомендаций ВОЗ (1998), Adult Treatment Panel (АТР-III, 2001) и Европейского общества диабетологов (2005) показано, что диагноз МСХ устанавливается у мужчин в 91% случаев при сочетании 4-х критериев (АГ, ХС ЛПВП, ТГ и глюкоза); в 77% при сочетании 3-х критериев (АГ, ХС ЛПВП и глюкоза). На основании этого был обоснован следующий пятиэтапный алгоритм выявления МСХ у мужчин: 1. Выделяются лица с повышенными величинами ИМТ; предлагаются 2 группы - первая с ИМТ 25,0-29,9 (избыточная масса тела) и вторая с ИМТ \geq 30 (ожирение). 2. Затем отбираются лица с гипоальфахолестеролемией (ХС ЛПВП $<$ 0,9 ммоль/л). 3. Из них отбираются лица с гипергликемией (уровень глюкозы сыворотки $>$ 5,55 ммоль/л). 4. Среди лиц с тремя элементами метаболического синдрома X отбираются пациенты с гипертриацилглицеролемией (уровень триацилглицеролов $>$ 1,8 ммоль/л). 5. Отбираются пациенты, у которых выставлен диагноз «артериальная гипертензия». Если брать любых три критерия согласно АТР III, то в группу риска попадают 22,34% обследованных лиц, или 63,0% от числа лиц с повышенной массой тела. При использовании предложенного строгого алгоритма в группу риска попадает втрое меньше людей, а именно 7,35% от всех обследованных или 21,32% от лиц с избыточной массой тел [5]. Коррекция проявлений метаболического синдрома в различных группах обследованных лиц осуществлялась с помощью препаратов на основе солянки холмовой (*Salsola collina* Pall.) семейства маревых (*Chenopodiaceae*). Препараты произведены фирмой «Фитос», г. Москва. В состав препаратов входят гепатопротекторные субстанции и ингибиторы свободнорадикальных реакций [6].

Для оценки взаимосвязи развития инсулинорезистентности с проявлениями окислительного стресса были поставлены эксперименты с трехмесячным содержанием крыс на высокожировой диете по Либеру де-Карли (157 крыс линии Вистар). Оценивали в сыворотке крови – общий холестерол, ХС ЛПВП, триацилглицеролы, глюкозу, мочевую кислоту, билирубин; активность

ферментов метаболических путей обмена глюкозы в печени; показатели свободно-радикального окисления – ТБК-реагирующие субстанции, восстановленный глутатион. Для профилактики развития инсулинорезистентности использовали комплекс эндогенных антиоксидантов из гемолимфы куколок дубового шелкопряда (*Antheraea pernyi* G.-M.).

Результаты и обсуждение. При оценке заболеваемости в трех идентичных по возрасту группах мужчин установлено, что у пациентов РЛДЦМТ основной вклад в заболеваемость вносят артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (78,1%); у участников войны в Афганистане - заболевания печени, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (60,9%), и у ликвидаторов – заболевания щитовидной железы, артериальная гипертензия, заболевания печени и ожирение (96,3%). По содержанию глюкозы, билирубина и мочевой кислоты в сыворотке крови группы ликвидаторов и участников войны в Афганистане существенно не отличались от контрольной группы. Основное биохимическое различие между обследованными группами мужчин заключалось в содержании эндогенного антиоксиданта ХС ЛПВП – снижение у ликвидаторов и повышение у участников войны в Афганистане. Установлены биохимические различия между тремя группами мужчин в зависимости от возраста: 1) у участников войны в Афганистане содержание ХС ЛПВП выше, чем у ликвидаторов и лиц контрольной группы при нормальных величинах индекса атерогенности; 2) у ликвидаторов снижено содержание ХС ЛПВП и повышены величины индекса атерогенности; 3) у пациентов РЛДЦМТ повышены содержание общего холестерина, триацилглицеролов и величины индекса атерогенности на фоне незначительного уменьшения концентрации ХС ЛПВП. Таким образом, независимо от возраста радиационное воздействие в прошлом сопряжено с гипоальфахолестеролемией и повышением индекса атерогенности. Строгий алгоритм выявления метаболического синдрома Х позволяет сформировать втрое меньшие адекватные группы риска развития заболеваний, сопряженных с инсулинорезистентностью и атеросклерозом. Наибольшие проатерогенные нарушения показателей обмена веществ, связанные с гипергликемией и гиперурикемией, обнаружены у ликвидаторов с первой степенью ожирения. Начало развития метаболического синдрома Х без радиационного воздействия сопряжено с гиперхолестеролемией, а при наличии радиационного воздействия в прошлом – с гипоальфахолестеролемией и повреждением плазматических мембран клеток. При проведении диспансеризации следует учитывать, что пять признаков МСХ определяются у 183 пациентов РЛДЦМТ, у 143 участников войны в Афганистане, или у 156 ликвидаторов на 10 тысяч обследованных лиц, соответственно. Повышенная масса тела (индекс Кетле $> 25,0$ кг/м²) обеспечивает увеличение выявления МСХ у пациентов РЛДЦМТ в 1,34 раза, у участников войны в Афганистане – в 1,65 раза и у ликвидаторов – в 1,81 раза. Формирование групп риска развития метаболического синдрома Х после 3-х первых этапов скрининга включает 735 пациентов РЛДЦМТ, 222 участника войны в Афганистане и 1110 ликвидаторов на 10 тысяч обследованных лиц (при индексе Кетле > 25 кг/м², соответственно - 982, 365 и 2006 человек). Для

коррекции инсулинорезистентности при развитии метаболического синдрома положительный результат дали препараты солянки холмовой [7].

Высокожировая диета у крыс в течение 3-х месяцев вызывает развитие инсулинорезистентности, которая характеризуется увеличением критерия Нома в 2,1 раза, концентрации глюкозы на 25,8%, инсулина на 87%. 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. Инсулинорезистентность в эксперименте сопровождается увеличением содержания в сыворотке крови общего холестерина и триацилглицеролов в 1,4 раза и снижением ХС ЛПВП в 1,2 раза на фоне увеличения содержания ТБК-реагирующих субстанций в 1,9 раза и снижения уровня восстановленного глутатиона в печени в 4,4 раза. Одномесячное введение водного экстракта куколок шелкопряда в процессе воспроизведения инсулинорезистентности уменьшает проявления инсулинорезистентности на 20-30%, увеличивает уровни восстановленного глутатиона и ХС ЛПВП до уровня нормы [8].

Литература

1. Bisbal C., Lambert K., Avignon A. // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2010. Vol.13 (4). P. 439-46.
2. Микаелян Н.П., Кулаева И.О., Гурина А.Е. [и др.] // Вопр. биол. мед. фарм. хим. 2013. №4. С. 64-68.
3. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. // Arch. Biochem. Biophys. 1990. Vjl. 28. P. 1-8.
4. Vohl M.C., Neville T.A., Kumarathasan R. [et al.] // Biochemistry.1999. Vol.38 (19). P. 5976-5981.
5. Степанова Н.А. // Вестник ВГМУ. 2006. Том 5, №2. С. 37-42.
6. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. и др. // Хим.-фарм. журн..1990. № 6. С.38-40.
7. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Dargel R. // Med. Sci. 1999. Vol. 5. Suppl. 1. P. 109-116.
8. Балаева-Тихомирова, О.М. // Весн. Вит. гос. ун-та. 2010. № 2 (56). С. 74-79.

ENDOGENOUS ANTIOXIDANTS IN THE PATHOGENESIS OF THE METABOLIC SYNDROME

Chirkin A.A.

P.M. Masherov State University of Vitebsk

The clinical and experimental studies showed that the development of the metabolic syndrome was accompanied by a reduction of endogenous antioxidants. *Salsola collina Pall.* extracts and Oak Silkworm Pupae's hydrophilic components are recommended for treatment and prevention of the metabolic syndrome.

Симпозиум 3. Метаболический синдром как фактор раннего старения человека

Секция 8. Механизмы старения, роль метаболического синдрома

Секция 9. Метаболический синдром у детей и подростков

Symposium 3. Metabolic syndrome as a factor of early ageing in humans

Workshop 8. Mechanisms of ageing and the role of the metabolic syndrome

Workshop 9. Metabolic syndrome in children and adolescents