

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛЮДЕЙ И ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

О.М. Балаева-Тихомирова

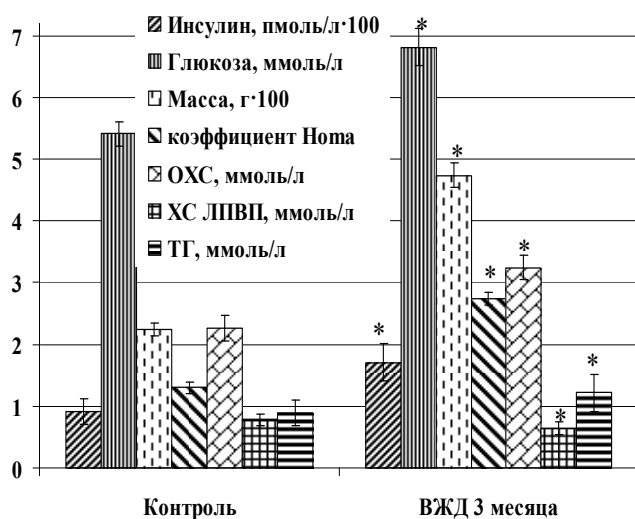
ВГУ имени П.М. Машерова

Ведение. Инсулинорезистентность (ИР) лежит в основе развития метаболического синдрома (МС). Количество людей с МС среди взрослого населения составляет 14-35% и увеличивается у детей и подростков, достоверно чаще встречается у мужчин, чем у женщин [1]. McLaughlin Т. и соавт. (2004) установили, что 78% лиц с признаками МС имеют ИР, но только 48% лиц с ИР обладают признаками МС. Развитию ИР и МС способствуют хроническое нервно-психическое и физическое напряжение, действие неблагоприятных экологических, производственных и иных факторов [2]. В рамках проблемы регуляции обмена веществ при МС недостаточно решена задача определения гормонально-метаболических взаимосвязей, клеточных и тканевых особенностей метаболизма глюкозы и липидов при развитии ИР. Цель работы – оценка нарушений молекулярных механизмов метаболизма в тканях, лежащих в основе развития инсулинорезистентности и сопоставление характерных гормонально-метаболических изменений в сыворотке крови людей и животных.

Материалы и методы. Моделирование ИР проводили содержанием крыс на высокожировой диете (ВЖД) по Либеру-Де Карли (2004) в течение 2-х и 3-х месяцев. Содержание гликогена в печени (мг/г ткани) определяли по методу Krisman С.Р., холестерина (мг/г ткани) – по методу Bragdon J.H., триацилглицеролов (ТГ) (мг/г ткани) – с помощью стандартных наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность ферментов углеводного обмена определяли во фракции, полученной центрифугированием гомогенатов при 6000 об/мин. Биохимические параметры сыворотки крови определяли с помощью наборов фирмы ДиаконДиасис. Измерение уровня инсулина в сыворотке крови крыс осуществляли радиоиммунным методом с использованием набора «РИО-инсулин-ПГ-¹²⁵J» (ИБОХ НАН Беларуси), лептина, адипонектина и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) – иммуноферментным методом (ELISA) наборами фирмы BioCat (Германия). Уровень кортикостерона в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколоночном хроматографе «Милихром» (Россия). Содержание гормонов в сыворотке крови людей определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы DRG Instruments GmbH (США, Германия). Математическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что ВЖД вызывает развитие ИР, что 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 (рисунок 1). Развитие ИР сопровождалось изменением содержания в сыворотке крови гормонов и адипоцитокинов, участвующих в регуляции энергетического обмена: TNF- α – в 4,7 и 7,2 раза, кортикостерона – в 1,4 и 1,5 раза через 2 и 3 месяца диеты, соответственно, и снижением концентрации адипонектина в 1,2 раза через 3 месяца ВЖД. В отличие от других исследований, при воспроизведении ИР не выявлено изменения секреции лептина, что может быть связано со значительным увеличением секреции TNF- α и кортикостерона, или недостаточной для развития лептинорезистентности продолжительностью (2-3 месяца) эксперимента. При развитии ИР выявлены биохимические признаки стеатогепатоза, что подтверждается увеличением содержания в печени ТГ в 2,2 раза через 2 месяца ВЖД и в 3,0 раза через 3 месяца ВЖД и холестерина – в 2,4 раза через 2 месяца ВЖД и в 3,2 раза через 3 месяца ВЖД, что может быть обусловлено изменением уровня гормонов, участвующих в развитии ИР, а также гипергликемией. Данные изменения сочетаются с атерогенными нарушениями транспорта липидов в крови: увеличение концентрации общего холестерина (ОХС) в 1,4 раза и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в 1,2 раза через 2 месяца ВЖД и увеличение концентрации ТГ в 1,1 раза через 2 месяца ВЖД и в 1,4 раза через 3 месяца ВЖД, что может быть обусловлено изменением метаболизма липидов в печени, снижением секреции адипонектина и повышением секреции инсулина и глюкокортикоидов.



* $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Рисунок 1. – Признаки развития инсулинорезистентности у крыс при ВЖД



Рисунок 2. – Изменение гормонально-метаболических показателей (%) в сыворотке крови людей

Нарушение гормональной регуляции при развитии ИР приводит к активации гликогенолиза, ингибированию гликолиза, реакций окислительной ветви пентозофосфатного пути, что доказывается снижением содержания гликогена в печени в 20,1 и в 14,7 раза, увеличением активности фосфорилазы гликогена в 2,0 и 2,4 раза, фосфоглюкомутазы – в 1,7 и 6,1 раза, снижением активности гексокиназы в 2,1 и 1,8 раза, глюкокиназы – в 3,2 раза,

фосфофруктокиназы – в 3,6 и 4,7 раза, альдозазы фруктозо-1,6-бисфосфата – в 2,9 и 2,4 раза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – в 3,2 и 3,5 раза, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы – в 1,4 и 1,9 раза через 2 и 3 месяца ВЖД, соответственно. При развитии ИР стимулируется глюконеогенез за счет увеличения активности фруктозо-1,6-бисфосфатазы в 2,8 раза и глюкозо-6-фосфатазы в 2,4 раза и реакции 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 ВЖД.

Для сопоставления с полученными у животных результатами была проведена оценка изменений гормонально-метаболических взаимоотношений показателей сыворотки крови у лиц, подвергшихся нервно-психическому напряжению в прошлом (воины-интернационалисты, ликвидаторы аварии на ЧАЭС). Показатели сыворотки крови обследуемых лиц были ранжированы по уровню исследованных метаболитов и гормонов. У воинов-интернационалистов старше 40 лет выявлен комплекс нарушений, имеющих признаки МС (избыточная масса тела, гипергликемия, гиперурикемия), умеренные гипербилирубинемия и гиперхолестеролемиа при повышенном содержании ХС ЛПВП. Отмечено увеличение 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: гиперхолестеролемиа, гипергликемия, гипертриацилглицеролемиа, гиперурикемия и гипербилирубинемия на фоне повышенных концентраций лептина, проинсулина и при ожирении – С-пептида. При нормальном содержании ОХС 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 ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, 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 ТГ, глюкозы, билирубина, лептина, проинсулина и С-пептида. При сниженной концентрации трийодтиронина в крови воинов-интернационалистов повышены концентрации ОХС, ХС ЛПВП, глюкозы, билирубина, а также лептина, инсулина и проинсулина (рисунок 2). Независимо от возраста у всех ликвидаторов в сыворотке крови повышено содержание проинсулина, инсулина и лептина. У ликвидаторов старше 40 лет величина индекса атерогенности (ИА) увеличена за счет уменьшения концентрации ХС ЛПВП. 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 ОХС в сыворотке крови ликвидаторов зарегистрировано повышение величины ИА за счет уменьшенной концентрации ХС ЛПВП. Эти

изменения наблюдаются при синхронном повышении в сыворотке крови уровней лептина, инсулина и проинсулина. Такие 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 ТГ и ХС ЛПНП). Для состояния нормогликемии характерны снижение концентрации ХС ЛПВП 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 повышенная концентрация ХС ЛПНП сопряжена со сниженной концентрацией мочевой кислоты на фоне высоких концентраций инсулина и проинсулина. Для ликвидаторов с гиперлептинемией характерно синхронное увеличение концентрации инсулина и проинсулина, а также изменения показателей, характерных для развития МС (повышение величины индекса массы тела, уровней глюкозы, ТГ, уменьшение содержания ХС ЛПВП). При всех концентрациях трийодтиронина у ликвидаторов отмечается сочетанный рост величин ИА, 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 ИА и уровни глюкозы, ТГ, лептина, инсулина и проинсулина на фоне снижения ХС ЛПВП (рисунок 2).

Заключение. Таким образом, изменение гормонально-метаболических взаимосвязей при развитии ИР в эксперименте сопряжено с нарушением метаболизма углеводов в печени, транспорта липидов в сыворотке крови, развитием стеатогепатоза. У воинов-интернационалистов выявлен комплекс гормонально-метаболических изменений, имеющих признаки развивающегося МС 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 МС 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. Изменения гормонально-метаболических показателей у крыс сходны с изменениями, зафиксированными у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Литература

1. Fabian E. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 652–655.
2. Данилова Л.И., Мурашко Н.В. // Весці НАН РБ. Сер. мед. навук. – 2004. – № 1. – С. 10–14.

HORMONAL-METABOLIC CHANGES IN HUMAN AND ANIMAL BLOOD SERUM DURING DEVELOPMENT OF THE METABOLIC SYNDROME

O.M. Balayeva-Tikhomirova, Chirkin A.A.

P.M. Masherov State University of Vitebsk

It was shown for the first time that modeling of insulin resistance was marked by changes in hormone and metabolic parameters of rat serum followed by alterations in liver carbohydrate metabolism and development of steatosis. It was demonstrated that individuals who were under mental stress had a common cluster of hormone changes which include increases of leptin, proinsulin and insulin content.

VITAMIN D DEFICIENCY IN METABOLIC SYNDROME – THE APOEε*2 ALLELE AS A POSSIBLE RISK FACTOR

***A. Kowalska*^{1, 2}, *M. Kramkowska*², *T. Grzelak*², *M. Walczak*², *P. Bogdański*³,
*D. Pupek-Musialik*³, *E. Karczmarewicz*⁴, *K. Czyżewska*²**

¹Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznań, Poland; ²Dept. of Chemistry and Clinical Biochemistry, Div. Biology of Civilization Diseases, Poznań Univ. of Medical Sciences, Poznań, Poland; ³Dept. of Biochemistry and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; ⁴Dept. of Internal Medicine, Metabolic Disorders and Hypertention, Poznań Univ. of Medical Sciences Poznań, Poland

Nutrigenetics and personalized nutrition are parts of the concept that in the future genotyping will be used as a means of defining dietary recommendations to suit the individual. Metabolic syndrome (MetS) is based on abdominal obesity and at least two following stages: hypertriglyceridemia, decreased HDL cholesterol, fasting hyper-glyceridemia and hypertension. The components of this syndrome are supplemented by new factors and the knowledge on their role in the metabolism at the cellular and organ level is expanding. Low serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration is predominant among women, people in their 60's and patients with abdominal obesity, hypertension, type 2 diabetes, hypertriglyceridemia and/or total hypercholesterolemia. It was found out that there is a negative correlation between the level of this compound and the risk of above-mentioned illness, but the relationship between 25(OH)D and incident of MetS remains still unclear.

Recently, it has been demonstrated that the APOEε*4 allele of the *Apolipoprotein E* gene can be a modulator of vitamin D status. It was observed that carriers of the allele display higher level of 25(OH)D in serum. Therefore, it was hypothesized that the APOEε*4 allele protects against vitamin D deficiency. The interesting suggestion has been supported by rather preliminary data from a small German population sample. We want to check the observation in a larger sample from the Polish population. We are going to perform a detailed analysis of a correlation between APOE genotype and 25(OH)D serum level in patients with MetS. The proposed study will certainly allow to develop a new strategy of a screening for individuals with a higher risk of vitamin D deficiency and a supplementation indication. While, subsequent vitamin D supplementation studies