

РУТИННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АНАЛИЗЕ РОЛИ СТРЕССОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.А. Чиркин

ВГУ имени П.М. Машерова, Витебск, chir@tut.by

В понятие метаболический синдром (МС) включают ожирение, артериальную гипертензию и резистентность к инсулину. МС является основным фактором риска для развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы в патогенезе МС рассматривается иницирующая роль стресса и, в частности, окислительного стресса. При развивающемся МС находят повышенный уровень циркулирующих окисленных ЛПНП, которые ведут к гиперинсулинемии и нарушению толерантности к нагрузке глюкозой. Высокий уровень окисленных ЛПНП сопряжен с повышенным риском инфаркта миокарда в будущем, даже после коррекции содержания окисленных ЛПНП и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Накопление окисленных ЛПНП ведет к активации/индукции размножения гладких мышечных клеток и макрофагов как начального этапа образования внутриартериальных бляшек, суживающих просвет сосудов. Этот процесс поддерживается уменьшением концентрации эндогенных антиоксидантов в составе ЛПВП, что обеспечивает ускоренное развитие атеросклеротических изменений в крупных артериальных сосудах [1]. Ферментные компоненты ЛПВП, связанные с антиоксидантной активностью, входят в состав эндогенной антиоксидантной системы и включают параоксоназу-1, ацетилгидролазу, тромбоцит-активирующий фактор, глутатион-пероксидазу, лецитин-холестерин-ацилтрансферазу (ЛХАТ) и некоторые другие компоненты протеома ЛПВП. ЛПВП препятствуют окислительному повреждению ЛПНП. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению молекулярных механизмов инициации и развития изменений обмена веществ, ведущих к формированию метаболического синдрома, до настоящего времени остается нерешенным вопрос о роли стресса в долговременном влиянии на состояние здоровья стрессированных лиц. В связи с этим целью исследования явился сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови спортсменов и воинов-интернационалистов.

Материал и методы. Под наблюдением были 1815 участников военных действий в Афганистане (воины-интернационалисты). В качестве группы сравнения были отобраны 509 спортсменов, активно занимающиеся спортом. Было проведено сравнение 15 биохимических показателей обмена веществ у спортсменов в периоде их активной деятельности (средний возраст $18,9 \pm 0,23$ лет) и у воинов-интернационалистов, спустя 18 лет (возраст $44 \pm 0,35$ лет, 861 обследуемых лиц) и 28 лет (возраст $54,4 \pm 0,30$ лет, 954 обследуемы лиц) после прекращения боевых действий в Афганистане. Образцы крови получали утром в положении сидя из локтевой вены после ночного голодания и сна. До взятия крови исключались физические нагрузки. В исследование включали лиц в состоянии практического здоровья, без острых заболеваний и серьезных травм или госпитализации в течение последних 3 месяцев. Испытуемые не потребляли лекарства по рецепту в течение недели, предшествующей забору крови. Перед взятием крови программа тренировочного процесса не изменялась. В сыворотке крови спортсменов и воинов-интернационалистов определяли содержание глюкозы (глюкозооксидазный метод), общего белка (биуретовый метод), общего и прямого билирубина (метод Йендрашика-Грофа), альбумина (бромкрезоловый зеленый), мочевины (уреазный кинетический метод), креатинина (реакция Яффе без депротеинизации), общего холестерина (метод CHOD-PAP энзиматический), холестерина ЛПВП (метод прямой ферментативный), триглицеридов (метод CHOD-PAP энзиматический), холестерина ЛПНП (метод прямой ферментативный), кальция (арсенатный метод); оценивали активность аминотрансфераз АлАТ (IFCC), щелочной фосфатазы (DEA-буфер), АлАТ и АсАТ (метод IFCC). В процессе лабораторных исследований контроль качества проводился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №873 от 10.09.2009 года. Использовали контрольные сыворотки «Мультиконт Витал» (РФ): «Нормальный уровень» серия 164234-01 и «Патологический уровень» серия 161770-01 [2]. Полученный цифровой материал вводился в электронные таблицы и после проверки на правильность распределения обрабатывался статистически по Стьюденту. В качестве контрольной группы были обследованы практически здоровые лица мужского пола, в возрасте

15-59 лет и проживающие в Витебской области [3]. Статистически значимыми считались различия со значениями $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Мы рассматриваем стресс как хроническое нервно-психическое напряжение, сопровождающееся устойчивыми изменениями в параметрах обмена веществ. Такое определение носит рабочий характер и может служить основой для оценки длительности существования сопряженных с хроническим стрессовым воздействием изменений обмена веществ после прекращения действия стрессоров. Для этого было проведено сравнение рутинных показателей обмена веществ у спортсменов в периоде их активной деятельности (средний возраст $18,9 \pm 0,23$ лет) и у воинов-интернационалистов, спустя 18 лет (возраст $44 \pm 0,35$ лет) и 28 лет (возраст $54,4 \pm 0,30$ лет) после прекращения боевых действий в Афганистане. Установлено, что у спортсменов в периоде активной спортивной деятельности обнаружено в сыворотке крови снижение уровней триглицеридов, общего белка и альбуминов, мочевины, мочевой кислоты, индекса атерогенности, а также повышение содержания общего билирубина, креатинина, ХС ЛПВП, активности АсАТ и щелочной фосфатазы. Эти данные можно обозначить как кластер стрессовых изменений обмена веществ (КСИОВ), характерный для хронического нервно-психического напряжения на фоне интенсивных физических нагрузок.

У воинов-интернационалистов через 18 лет после прекращения боевых действий из 11 показателей КСИОВ были выявлены 4 (сниженные значения содержания альбуминов, мочевины, величины индекса атерогенности и повышенное содержание ХС ЛПВП), а спустя 28 лет – 5 (пониженное содержание общего белка, мочевины и повышенное содержание общего билирубина, креатинина и ХС ЛПВП). Проведенный анализ показал, что к биохимическим критериям хронического стресса в прошлом могут быть отнесены снижение концентрации общего белка, альбуминов, мочевины и повышенное содержание общего билирубина, креатинина и ХС ЛПВП.

Согласно полученным данным, в периоде интенсивного развития проявлений метаболического синдрома (возрастной период 45-55 лет) у воинов-интернационалистов в сыворотке крови достоверно возрастали уровни глюкозы, триглицеридов, мочевой кислоты, общего холестерина, ХС ЛПНП и уменьшалось содержание альбуминов и ХС ЛПВП при увеличении индекса массы тела.

Полученные изменения можно трактовать как развитие инсулинорезистентности на фоне недостаточности эндогенной антиоксидантной системы. Такие изменения реализовались именно в этом периоде жизни воинов-интернационалистов, поскольку в возрасте $44 \pm 0,35$ лет у них еще имелись достаточные ресурсы для противодействия развитию инсулинорезистентности (нормальное содержание глюкозы, ХС ЛПВП, величины индекса атерогенности).

Нервно-психическое напряжение на фоне интенсивных физических нагрузок и нервно-психическое напряжение на фоне боевых действий имеют общие неспецифические механизмы адаптационного синдрома, но отличаются по характеру действующих стрессоров. Поэтому в дальнейших исследованиях был проведен сравнительный анализ показателей обмена веществ у спортсменов и воинов-интернационалистов в одинаковых возрастных группах. Проведенный анализ показал наличие существенных различий в спектрах рутинных биохимических показателей обмена веществ у спортсменов и воинов-интернационалистов одинаковых возрастных групп. У спортсменов от 20 до 39 лет биохимические показатели сыворотки крови включали снижение содержания глюкозы, триглицеридов, общего белка, альбуминов, общего холестерина, ХС ЛПНП, индекса атерогенности, а также повышение концентрации общего билирубина, креатинина, ХС ЛПВП, активности щелочной фосфатазы. У воинов-интернационалистов от 20 до 39 лет в сыворотке крови были повышены содержание глюкозы, триглицеридов, общего белка, общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и снижены активности АсАТ и щелочной фосфатазы. В этих возрастных пределах динамика величин индекса массы тела была однотипной как у спортсменов, так и у воинов-интернационалистов. Показано, что из изучавшихся 16 рутинных биохимических показателей в возрастном периоде 20-39 лет у спортсменов и воинов-интернационалистов 9 показателей изменялись в противоположном направлении. Следовательно, биохимические механизмы изменений обмена веществ у лиц, занимающихся дозированными физическими упражнениями и у лиц в ближайшие годы после прекращения боевых действий имеют признаки значимых различий.

Сравнительный анализ полученных данных позволил сформулировать предположение о наличии двух этапов в развитии изменений обмена веществ на действие хронических стрессоров. Первый этап включает развитие изменений, зависящих от типа

стрессоров, и прослеживается примерно до 40 лет. Затем начинается второй этап изменений обмена веществ, протекающий по сценарию развития метаболического синдрома.

На следующем этапе работы были исследована возрастная динамика биохимических показателей сыворотки крови у практически здоровых мужчин в возрастном периоде 30-59 лет. Возрастные изменения за этот период включали увеличение индекса массы тела на 2,8%, уровня глюкозы на 6,6%, триглицеридов на 10,6%, мочевины 7,6%, общего холестерина на 6,9%, ХС ЛПНП на 10,1%, и величины индекса атерогенности на 10,1%. У воинов-интернационалистов за этот период было найдено увеличение индекса массы тела на 11,3%, глюкозы на 12,9%, триглицеридов на 2,9%, общего билирубина на 16,8%, мочевины на 17,3%, креатинина на 18,4%, мочевой кислоты на 11,9%, общего холестерина на 5,1%, ХС ЛПНП на 10,2%, индекса атерогенности на 21,4%, а также уменьшение общего белка на 5,3%, альбуминов на 9,3%, ХС ЛПВП на 9,7%. Эти данные позволяют сделать заключение, что результатом хронического стресса боевых действий в прошлом является развитие инсулинорезистентности, сопряженное с более выраженным повышением индекса атерогенности. Особенностью такого развития изменений обмена веществ у воинов-интернационалистов по сравнению с лицами контрольной группы является отсутствие дополнительного роста общего холестерина и ХС ЛПНП на фоне уменьшения содержания ХС ЛПВП.

Из анализа этих данных можно получить представление о том, в каком десятилетии жизни воинов-интернационалистов произошли наиболее выраженные изменения обмена веществ. При обследовании воинов-интернационалистов в 2003 году (возрастные группы 30-39 лет и 40-49 лет) были выявлены наибольшие изменения в изучаемых показателях: рост индекса массы тела на 5,1%, содержания глюкозы на 1,8%, триглицеридов на 16,2%, общего билирубина на 2,9%, мочевины на 3,8%, креатинина на 5,3%, мочевой кислоты на 4,3%, общего холестерина на 1,8%, индекса атерогенности на 7,1%, активности АсАТ на 9,8%, АлАТ на 5,9% и щелочной фосфатазы на 5,6%, и снижение общего белка на 1,6%, альбуминов на 1,7%, ХС ЛПВП на 2,8% и ХС ЛПНП на 0,6%. Результаты обследования воинов-интернационалистов в 2013 году (возрастные группы 40-49 лет и 50-59 лет) дали меньшие отклонения: индекс массы тела увеличился всего на 0,35%, содержание глюкозы на 1,7%, креатинина

на 1%, мочевой кислоты на 10,5%; остальные показатели уменьшились на 1,1-17,8%. Таким образом, спустя 18 лет после хронического стресса боевых действий на протяжении десятилетия развиваются выраженные изменения обмена веществ по типу инсулинорезистентности. На протяжении следующего десятилетия сохранилась тенденция к развитию инсулинорезистентности на фоне возрастных изменений обмена веществ, вероятно, адаптационного характера.

Заключение. В статье представлены данные о состоянии обмена веществ у мужчин, подвергавшихся действию хронического стресса. В качестве группы сравнения были избраны спортсмены, активно занимающиеся спортом. Сделано заключение, что к биохимическим критериям хронического стресса в прошлом у воинов-интернационалистов могут быть отнесены снижение концентрации общего белка, альбуминов, мочевины и повышенное содержание общего билирубина, креатинина и ХС ЛПВП. Проведенный сравнительный анализ рутинных биохимических показателей обмена веществ позволил сделать предположение о наличии двух этапов в развитии изменений обмена веществ на действие хронических стрессоров. Первый этап включает развитие изменений, зависящих от типа стрессоров, и прослеживается примерно до 40 лет. Затем начинается второй этап изменений обмена веществ, протекающий по сценарию развития метаболического синдрома. После 50 лет у воинов-интернационалистов сохранилась тенденция к развитию инсулинорезистентности на фоне возрастных изменений обмена веществ адаптационного характера.

В заключение следует сказать несколько слов в защиту метаболического синдрома. В живых объектах биосферы глюкоза выполняет функции «транспортной формы солнечной энергии», первично запасенной у аутотрофов в процессе фотосинтеза. Инсулин регулирует потоки и использование этой энергии у гетеротрофов. Эта пара глюкоза-инсулин обеспечивает жизнедеятельность многоклеточных организмов как в норме, так и при экстремальных (стрессовых) состояниях. Достаточно вспомнить нарастающую гипергликемию в гемолимфе куколок дубового шелкопряда, биохимические признаки метаболического синдрома на протяжении беременности или в условиях действия хронического стресса («вытяжение» кости при переломе, разные другие формы гипокинезии, действие невесомости в космическом полете). Поэтому,

по аналогии с общим адаптационным синдромом по Г. Селье, при развитии метаболического синдрома следует также видеть этап развития адаптационных процессов, полезный для стрессированного организма.

Литература

1. Reaven, G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease / G.M. Reaven // *Panminerva Med.*, 2005. – Vol. 47, N4. – P. 201-210
2. Чиркин, А.А. Активность креатинкиназы в сыворотке крови лиц, занимающихся спортом / А.А. Чиркин [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 1914. - №3. – С. 47-55.
3. Чиркин, А.А. Физиологические значения лабораторных тестов у населения Республики Беларусь: справ. пособие / А.А. Чиркин [и др.]: под. ред. В.С. Улащика. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2010. - 88 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗОБЩАЮЩИХ ЭФФЕКТОВ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ДРУГИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В МИТОХОНДРИЯХ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КРЫС

Шуриберко А.В., Надольник Л.И.

ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси»

Введение. Недавнее открытие функционально активной бурой жировой ткани (БЖТ) у взрослого человека значительно повысило активность исследователей в изучении специфических особенностей метаболизма адипоцитов БЖТ. В первую очередь, внимание привлекает семейство разобщающих белков UCP, в частности, разобщающий белок 1 бурой жировой ткани – UCP1. Адипоциты БЖТ экспрессируют UCP1, благодаря которому происходит разобщение процессов окислительного фосфорилирования; UCP1 способен шунтировать протонный градиент, в результате энергия выделяется в виде тепла без синтеза АТФ. Это свойство UCP1 представляет интерес с точки зрения регуляции энергетического обмена. Обнаружено, что люди с большим содержанием БЖТ расходуют больше энергии и, по иронии, – больше всего БЖТ найдено у тощих людей, чем у тучных. Регуляторами активности