

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
НАУК БЕЛАРУСИ»**

УДК 577.171.55 (043)

**БАЛАЕВА-ТИХОМИРОВА
Ольга Михайловна**

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

по специальности 03.01.04 – биохимия

Минск, 2011

Работа выполнена в УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»

**Научный
руководитель**

Данченко Елена Олеговна, доктор медицинских наук, профессор кафедры химии УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»

**Официальные
оппоненты**

Хорева Светлана Алексеевна, доктор биологических наук, профессор кафедры экологии УО «Белорусский национальный технический университет»

Барковский Евгений Викторович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей химии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая
организация**

Белорусский государственный университет

Защита состоится «21» октября 2011 года в 14³⁰ часов на заседании совета по защите диссертации Д 01.36.01 при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси (220072, г. Минск, ул. Академическая, 28, тел.: 284-18-47, факс: 284-16-30, e-mail: rubakhova@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси».

Автореферат разослан «21» сентября 2011 года

Ученый секретарь
совета по защите диссертации
доцент



В.М. Рубахова

Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей на действие экзогенного или эндогенного инсулина. ИР лежит в основе развития метаболического синдрома (МС). Количество людей с МС у взрослого населения составляет 14-35% и увеличивается среди детей и подростков, достоверно чаще встречается у мужчин, чем у женщин [Lakka H.M., 2002]. При сочетании сахарного диабета 2 типа с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией частота выявления ИР возрастает до 95%. В то же время, ИР 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. (2004) 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 гипертензией, 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 [Fabian E. et al., 2004; Данилова Л.И., 2004]. 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 [Новицкий А.А. и др., 2010; Митьковская Н. П., 2005; Ž. Šantić et al., 2006; Beckham J.C. et al., 2003]. В ранее проведенных исследованиях [Степанова Н.А. и др., 2003-2010] показано, что у лиц, подвергавшихся нервно-психическому напряжению в прошлом (воины-интернационалисты – участники военных действий в Афганистане и ликвидаторы аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС)), имелись биохимические признаки развития МС (гипергликемия, гипоальфахолестеролемия, гипертриацилглицеролемия 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 [Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2008; Harrison S.A. et al., 2004; Siebler J. et al., 2006]. 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, иммуномодулирующая и цитопротективная системы, препятствующие повреждению молекул на протяжении 8 месяцев диапаузы [Чиркин А.А. и др., 2007-2011].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006-2010 гг. 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 им. П.М. Машерова» в рамках тем: «Лептин как новый критерий развития метаболического синдрома Х» (№ 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.).

Цель и задачи исследования. Цель работы – выяснение особенностей гормонально-метаболических взаимосвязей при развитии инсулинорезистентности и гиперхолестеролемии и поиск путей их коррекции.

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.

Объекты исследования: крысы-самки (157) линии Вистар (Wistar) массой 180-250 г., печень, сыворотка крови; сыворотка крови ликвидаторов аварии на ЧАЭС (177) и воинов-интернационалистов (85). **Предмет исследования:** биорегуляторы, связанные с развитием ИР – инсулин, проинсулин, С-пептид, лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), кортизол, кортикостерон, трийодтиронин (T_3); показатели метаболизма сыворотки крови – общий холестерол (ОХС), ХС ЛПВП, триацилглицеролы (ТГ), глюкоза, мочева 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; коррегирующее действие экстракта куколок дубового шелкопряда (ЭКДШ) при развитии ИР.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. 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.

2. Особенности метаболизма глюкозы в печени крыс при моделировании инсулинорезистентности 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.

3. 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.

Личный вклад соискателя. Участие автора в выполнении диссертационной работы заключалось в получении экспериментального материала, составляющего основу диссертации, статистической обработке, анализе и оформлении материала. Планирование экспериментов, постановка задач, определение целей исследования и обобщение полученных результатов проведено совместно с научным руководителем доктором медицинских наук Данченко Е.О. Эксперименты по воспроизведению ИР и низкокалорийной диеты проводили с участием кандидата биологических наук Наруты Е.Е. и кандидата биологических наук Надольник Л.И., что отражено в совместных публикациях. Все исследования изучаемых биохимических показателей печени и сыворотки крови проведены автором диссертации самостоятельно.

Апробация результатов диссертации. Результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на международных научных конференциях: «Лекарственные средства и биологически активные соединения» (Гродно, 2007), «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2008-2010), «Экспериментальная и клиническая фармакология» (Минск, 2009); международных научно-практических конференциях: «Экология и инновации» (Витебск, 2008), «Экология человека в постчернобыльский период» (Минск, 2008-2010), «Актуальные вопросы гепатологии» (Могилев, 2009), «Человек и лекарство» (Москва, 2009), «Здоровье для всех» (Пинск, 2009, 2010), «Научный потенциал молодежи – будущему Беларуси» (Пинск, 2010), «Фундаментальные и прикладные проблемы стресса» (Витебск, 2010), 3-ий Форум науки и техники (Польша, 2010); республиканских научно-практических конференциях: Юбилейная научно-практическая конференция (Гомель, 2009), «Полесский регион и наука XXI века» (Мозырь, 2009), «Машеровские чтения» (Витебск, 2009); региональных научно-практических конференциях: Региональная

научно-практическая конференция преподавателей, научных сотрудников, аспирантов и студентов университета (Витебск, 2008), «Наука – образованию, производству, экономике» (Витебск, 2010).

Опубликованность результатов диссертации. По результатам диссертационной работы имеется 37 публикаций. Из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РБ, 3 статьи – в сборниках научных работ, 23 работы – материалы конференций и съездов, 1 abstract, 4 тезисов докладов, 1 заявка на получение патента. Общий объем опубликованных материалов составляет 138 страниц (6,1 печатных листа, 2,6 из них принадлежат лично соискателю). 11 работ написаны без соавторов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания методов исследования, двух глав собственных результатов, анализа и обобщения результатов исследования, заключения, списка использованных источников литературы, включающего 338 наименований (61 на русском и 277 на английском языках), списка публикаций соискателя (37 наименований) и приложения. Работа содержит 45 таблиц и 10 рисунков, изложена на 147 странице машинописного текста (основной текст – 92 страниц, таблицы и рисунки – 25 страниц, списки использованных источников и публикаций соискателя – 30 страниц).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Содержание гликогена в печени (мг/г ткани) определяли по методу Krisman C.R., ХС (мг/г ткани) – по методу Bragdon J.H., ТГ и общих липидов (мг/г ткани) – с помощью стандартных наборов фирмы Lachema (Чехия). Ткань печени гомогенизировали при 2-4 °С в растворе, содержащем 0,05 М Трис-НСl, 0,15 М хлорид калия и 0,001 М ЭДТА (рН 7,8). Активность ферментов углеводного обмена определяли во фракции, полученной центрифугированием гомогенатов при 6000 об/мин. В супернатантах определяли активность гексокиназы (ГК, КФ 2.7.1.1) и глюкокиназы (ГлК, КФ 2.7.1.2) – мкмоль НАДФ·г⁻¹·ч⁻¹ при 25 °С по Salas M. и соавт.; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ, КФ 1.1.1.49) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ, КФ 1.1.1.43) – мкмоль НАДФ·г⁻¹·ч⁻¹ при 25 °С по Захарьину Ю.Л.; фосфофруктокиназы (ФФК, КФ 2.7.1.11) по Куликовой А.И.; альдолазы фруктозо-1,6-бисфосфата (альдолаза Ф-1,6-БФ) по Товарницкому В.И. – мкмоль диоксиацетонфосфата·г⁻¹·мин⁻¹ при 37 °С; рибозо-5-фосфат метаболизирующих ферментов (Р-5-ФМФ) по убыли рибозо-5-фосфата – мкмоль рибозо-5-фосфата·г⁻¹·мин⁻¹ при 37 °С по Каразе А.М. и

др., Шатинскене Р.-М.Р. и Колотиловой А.И.; транскетолазы (ТК, КФ 2.2.1.1) по прибыли седогептулозо-7-фосфата – мкмоль седогептулозо-7-фосфата·г⁻¹·мин⁻¹ при 37 °С по Головацкому И.Д. и Bruns F.N.; пируватдегидрогеназы (ПДГ, КФ 1.2.4.1) и α-кетоглутаратдегидрогеназы (α-КГДГ, КФ 1.2.4.2) – нмоль феррицианида·г⁻¹·мин⁻¹ при 37°С по Gubler C.J.; фосфорилазы (ФР) гликогена (КФ 2.4.1.1) – мкмоль Рн·г⁻¹·мин⁻¹ при 37 °С по Балаба Т.Я.; фосфоглюкомутазы (ФГМ) по убыли глюкозо-1-фосфата (КФ 2.7.5.1) – мкмоль Рн·г⁻¹·мин⁻¹ при 37 °С по Najjar V.A.; глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Фаза, КФ 3.1.3.9) – мкмоль Рн·г⁻¹·мин⁻¹ при 37 °С по Harper A.E. и Young F.G.; фруктозо-1,6-бисфосфатазы (Ф-1,6-БФаза, КФ 3.1.3.11) – мкмоль Рн·г⁻¹·мин⁻¹ при 37 °С по Weber G. и Cantero A. Концентрацию ТБКРС в печени определяли по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. и выражали в нмоль/г с использованием молярного коэффициента экстинкции $1,56 \cdot 10^5$ моль⁻¹·см⁻¹. Содержание ГSH в печени определяли, используя модифицированный метод Sedlak J. и Lindsay L. и выражали в ммоль/г ткани. Биохимические параметры сыворотки крови определяли с помощью наборов фирмы ДиаконДиасис. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали общепринятыми методами. Определение уровня глюкозы из хвостовой вены проводили с помощью глюкометра «Comphnion-2» (США) энзиматическим методом. Измерение уровня инсулина в сыворотке крови крыс осуществляли радиоиммунным методом с использованием набора «РИО-инсулин-ПГ-¹²⁵J» (ИБОХ НАН Беларуси, Минск), лептина, адипонектина и TNF-α – иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов 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 с использованием наборов фирмы DRG Instruments GmbH (США, Германия).

Для количественной характеристики гормонально-метаболических отношений проанализированы девять коэффициентов, включающих биохимические показатели, имеющие отношение к развитию ИР: коэффициент 1 – глюкоза/ ХС ЛПВП; коэффициент 2 – лептин/ кортизол; коэффициент 3 – (лептин × ХС ЛПНП)/ (кортизол × ХС ЛПВП); коэффициент 4 – (лептин × глюкоза)/ (кортизол × ХС ЛПВП); коэффициент 5 – ОХС - ХС ЛПОНП/ ОХС; коэффициент 6 – ОХС - ХСЛПВП/ ХС ЛПВП; коэффициент 7 – критерий Нота – [инсулин натощак (пмоль/л) × глюкоза натощак (ммоль/л)/ 405]; коэффициент 8 – (проинсулин/ инсулин) × 100; коэффициент 9 – (Т₃/ кортизол) × 100.

Моделирование ИР проводили содержанием крыс на высокожировой диете (ВЖД) по Либеру-Де Карли (2004) в течение 2-х и 3-х месяцев. ЭКДШ

вводили внутривенно через зонд ежедневно в течение последнего месяца ВЖД в дозах 7 и 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела. Йодный дефицит моделировали содержанием животных на низкоiodной диете (НИД) в течение 12 недель. ЭКДШ (7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела) и 1 суточную дозу йода (7 мкг йодида/100 г массы тела) вводили внутривенно через зонд ежедневно в течение 4-х недель. Для оценки влияния ЭКДШ на секрецию кортикостерона препарат вводился однократно внутривенно в дозе 7 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела. Алиментарную гиперхолестеролемию (ГХ) моделировали внутривенным введением через зонд ХС в дозе 40 мг/кг и эргокальциферола 350000 Ед/кг в подсолнечном масле (2001) в течение 10 суток. ЭКДШ вводили внутривенно через зонд ежедневно в дозах 7 и 70 мкг свободных аминокислот/100 г массы тела в течение последних 5 суток эксперимента.

Математическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0.

Основные результаты и их обсуждение

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 МС (избыточная масса тела, гипергликемия, гиперурикемия), умеренные гипербилирубинемия 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, гипертриацилглицеролемика, 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 ГХ регистрируются аналогичные изменения: гиперинсулинемия, повышение концентрации С-пептида на фоне гиперлептинемии и гипергликемии. У воинов-интернационалистов с высокой ГХ 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 (ИМТ), уровней ТГ, глюкозы, билирубина, лептина, проинсулина и С-пептида. При сниженной концентрации T_3 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 гиперхолестеремии 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 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 гипоальфахолестеремии.

При нормальных значениях ОХС в сыворотке крови ликвидаторов зарегистрировано повышение величины индекса атерогенности 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 ГХ в сочетании с гипергликемией. При более выраженной ГХ 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 ИМТ, уровней глюкозы, ТГ, уменьшение содержания ХС ЛПВП). При всех концентрациях T_3 у ликвидаторов отмечается сочетанный рост величин индекса атерогенности, а также уровней инсулина и проинсулина. Для

ликвидаторов со сниженной концентрацией T_3 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, ТГ, лептина, инсулина и проинсулина на фоне снижения ХС ЛПВП.

При анализе биохимических коэффициентов, характеризующих развитие ИР, 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 1).

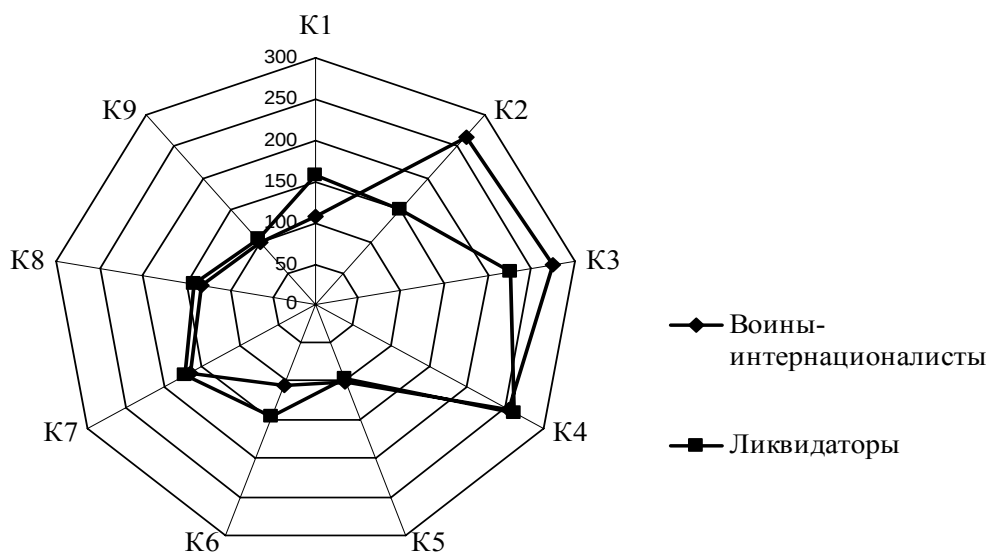


Рисунок 1 – Гормонально-метаболические коэффициенты у обследованных людей

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.

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

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 Номы – на 69% и 210% через 2 и 3 месяца, соответственно. Динамика содержания глюкозы на протяжении всего эксперимента характеризуется значительным повышением ее концентрации у животных, получавших ВЖД, по сравнению с контрольной группой (рисунок 2).

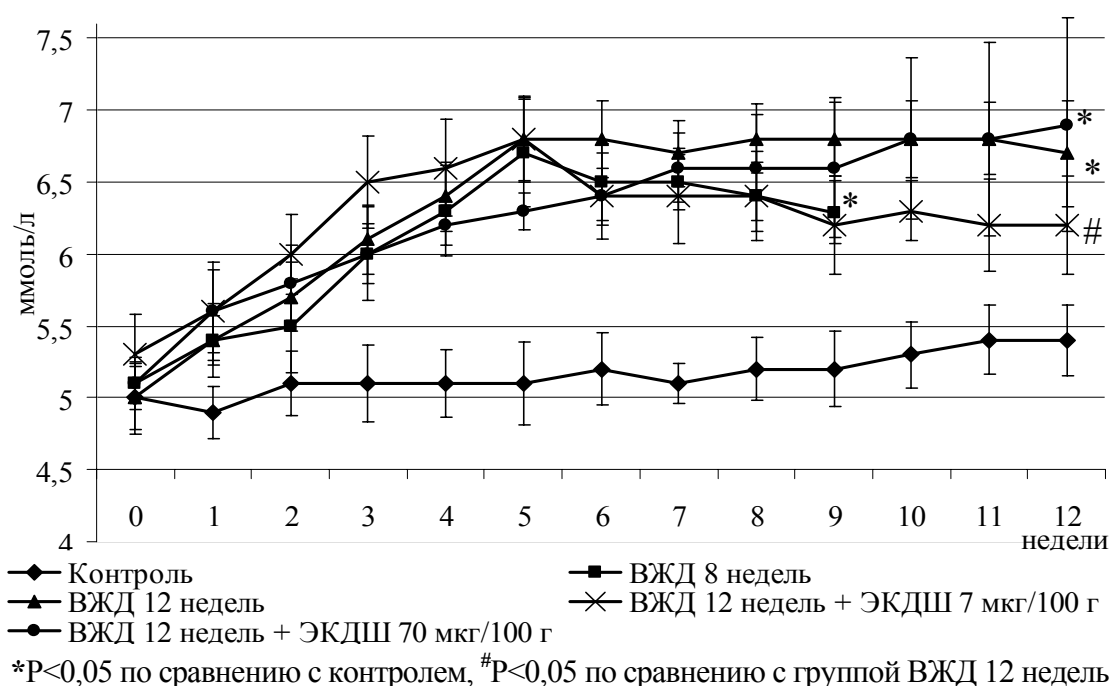
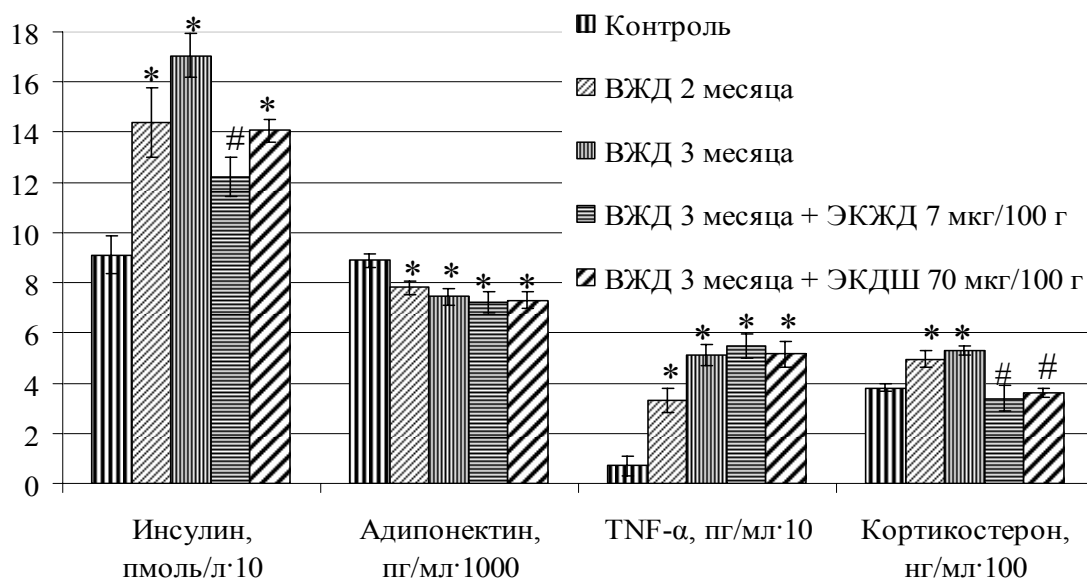


Рисунок 2 – Динамика изменения концентрации глюкозы в сыворотке крови крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ

Введение ЭКДШ в дозе 7 мкг/100 г массы тела в течение последнего месяца содержания животных на ВЖД приводит к постепенному снижению уровня глюкозы в крови, тогда как доза препарата 70 мкг/100 г массы тела не оказывает существенного влияния на этот показатель.

Развитие ИР сопровождается увеличением в сыворотке крови концентрации TNF- α в 4,7 и 7,2 раза, кортикостерона – в 1,4 и 1,5 раза через 2

и 3 месяца ВЖД, соответственно, и снижением концентрации адипонектина в 1,2 раза через 3 месяца ВЖД (рисунок 3).



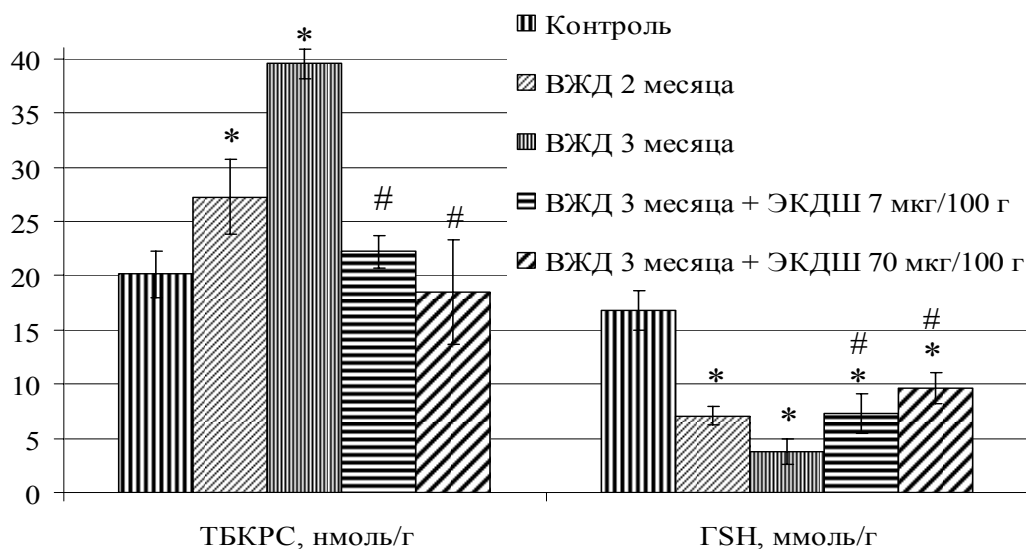
*P<0,05 по сравнению с контролем, #P<0,05 по сравнению с группой ВЖД 3 месяца

Рисунок 3 – Концентрация инсулина, адипонектина, TNF-α, КС в сыворотке крови крыс при моделировании ИР и применении ЭКДШ

Выявлен положительный эффект ЭКДШ на показатели метаболизма при развитии ИР: масса тела уменьшается на 33,2%, гипергликемия – на 12%, значение коэффициента Нома – на 34,6%, концентрация инсулина – на 26,9%, кортикостерона – на 35,7% (рисунок 3).

При развитии ИР выявлены биохимические признаки стеатогепатоза, что доказывается увеличением содержания в печени ТГ в 2,2 раза через 2 месяца ВЖД и в 3,0 раза через 3 месяца ВЖД и ХС в 2,4 раза через 2 месяца и в 3,2 раза через 3 месяца ВЖД. Данные изменения сочетаются с атерогенными нарушениями транспорта липидов в сыворотке крови: увеличение концентрации ОХС в 1,4 раза через 3 месяца, снижение ХС ЛПВП в 1,2 раза через 2 и 3 месяца ВЖД и увеличение концентрации ТГ в 1,1 раза через 2 месяца ВЖД и в 1,4 раза через 3 месяца ВЖД. ЭКДШ в обеих дозах снижает уровень ОХС, ТГ в сыворотке крови, повышает концентрацию ХС ЛПВП и уменьшает содержание ХС в печени.

Установлено, что содержание животных на ВЖД вызывает увеличение содержания ТБКРС в печени на 35% и на 96% и снижение уровня GSH на 57,7% и 77,5% через 2 и 3 месяца ВЖД, соответственно (рисунок 4). При использовании ЭКДШ в обеих дозах уровень ТБКРС снижается до значений контрольных животных; уровень GSH повышается на 35,5% и 20,8% по сравнению со значениями у крыс, находившихся на ВЖД 3 месяца.



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

Рисунок 4 – Содержание ТБКРС и GSH в печени при моделировании ИР и применении ЭКДШ

Особое внимание обращено на пути обмена глюкозы в печени крыс при моделировании инсулинорезистентности (рисунок 5).

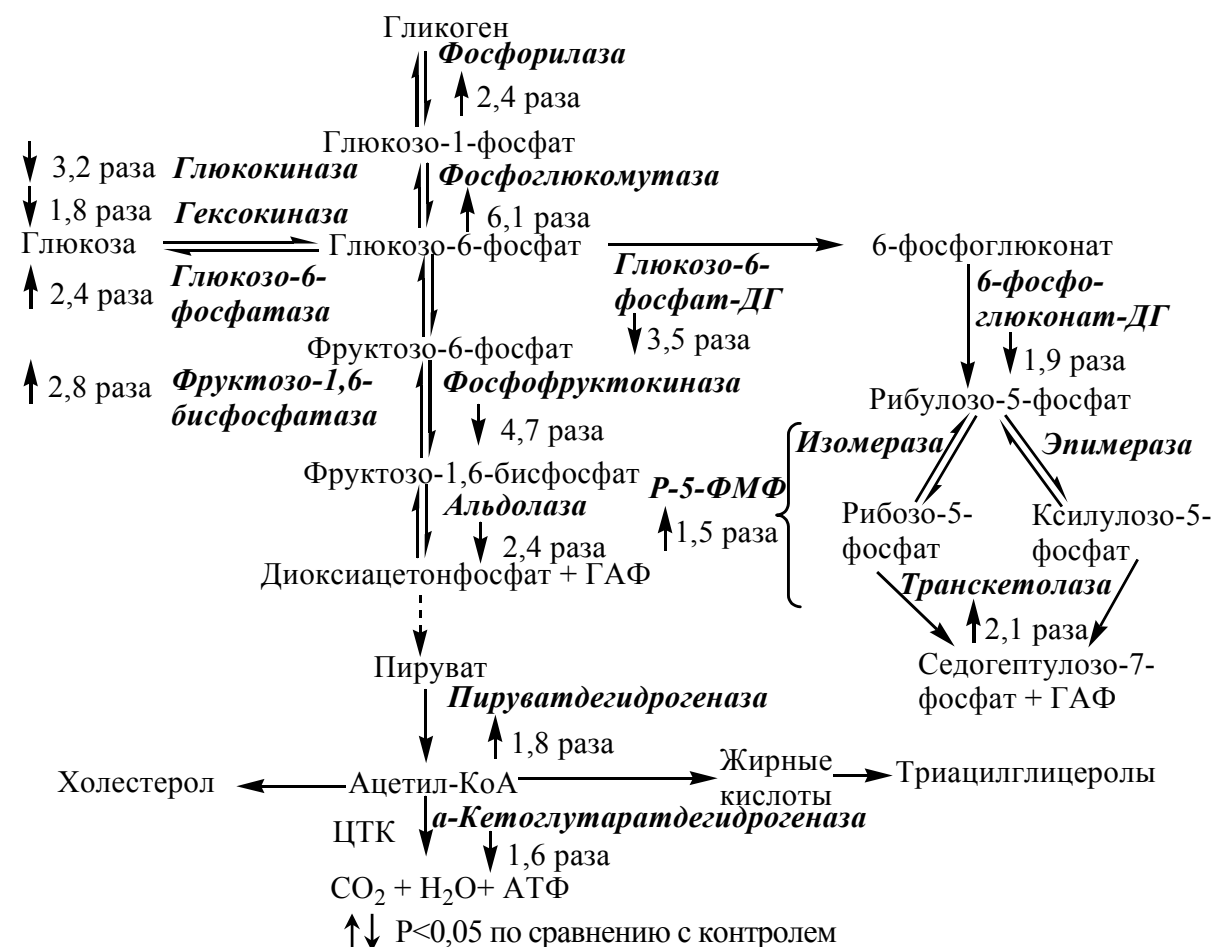


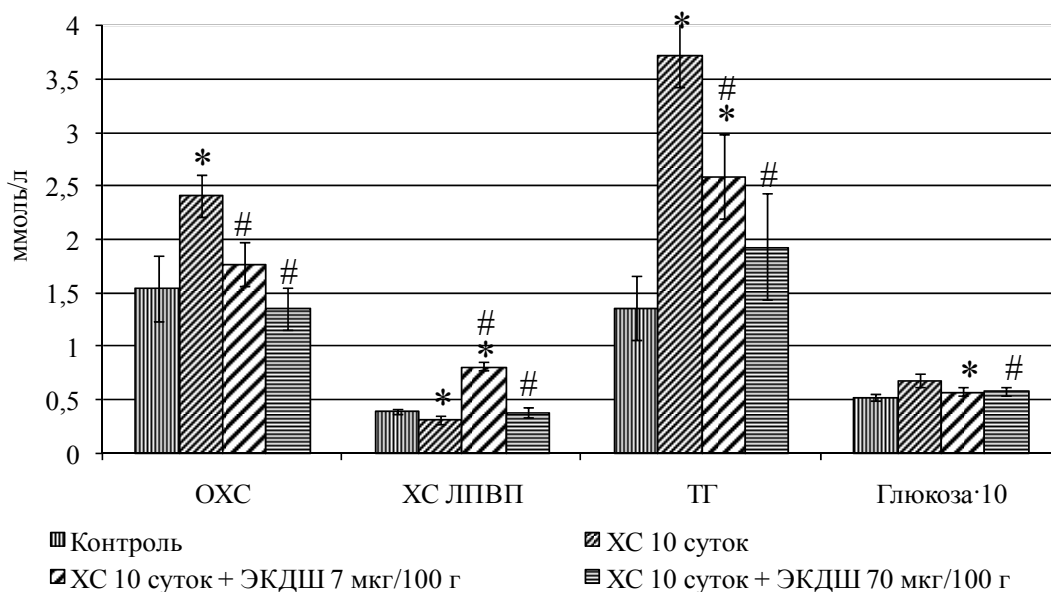
Рисунок 5 – Активность ферментов обмена глюкозы в печени при развитии ИР (через 3 месяца ВЖД)

Установлено, при развитии ИР активируется гликогенолиз, ингибируются гликолиз и окислительная ветвь пентозофосфатного пути, что доказывается снижением содержания гликогена в печени в 20,1 и в 14,7 раз через 2 и 3 месяца ВЖД, соответственно, и изменением активности фосфорилазы, ФГМ ГК, ГлК, ФФК, альдолазы Ф-1,6-БФ, Г-6-ФДГ, 6-ФГДГ. Активность ПДГ через 3 месяца ВЖД увеличивается в 1,8 раза, α -КГДГ – уменьшается в 1,6 раза, что сигнализирует о более интенсивных превращениях на уровне изоцитратдегидрогеназы, физиологическая роль которой заключается в регуляции гликолиза путем изменения уровня цитрата и участия в НАДФН-зависимых процессах (синтезы липидов, обезвреживание ксенобиотиков) посредством трансгидрогеназной активности [Рахманова Т.И. и др., 2001]. При развитии ИР активируются глюконеогенез (увеличивается активность Ф-1,6-БФазы и Г-6-Фазы) и реакции неокислительной ветви пентозофосфатного пути (активация Р-5-ФМФ и ТК). Выявлен нормализующий эффект ЭКДШ на активность ФР гликогена, ФГМ, Ф-1,6-БФазы, Г-6-Фазы, Р-5-ФМФ, ТК; обнаружена тенденция к нормализации активности ФФК, альдолазы Ф-1,6-БФ, ГК и ГлК. Наиболее выраженный эффект отмечается при использовании ЭКДШ в дозе 7 мкг/100 г массы тела.

Оценка гормонально-метаболических взаимосвязей с использованием биохимических коэффициентов показала, что при моделировании ИР 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 $\times$ глюкоза)/ (кортизол $\times$ ХС ЛПВП). Полученные результаты демонстрируют, что у крыс развивается ИР в сочетании с дислипидемией. Уменьшение проявления ИР при использовании ЭКДШ сопровождается нормализацией величин данных коэффициентов.

Введение ЭКДШ не вызывает изменений содержания кортикостерона в надпочечниках и сыворотке крови крыс. При введении ЭКДШ крысам, содержащимся на НЙД, в сыворотке крови снижается концентрация глюкозы и увеличивается концентрация ХС ЛПВП на фоне уменьшения содержания ТБКРС в печени.

При алиментарной ГХ выявлены метаболические нарушения, характерные для развивающейся ИР: 1) в сыворотке крови найдено увеличение содержания глюкозы на 28,9%, ОХС – на 56,5%, ТГ – на 174,2% и снижение содержания ХС ЛПВП на 25,8% (рисунок 6), 2) в печени истощены запасы гликогена в 11,7 раза на фоне увеличения концентрации общих липидов в 2,9 раза, ХС – в 1,6 раза.

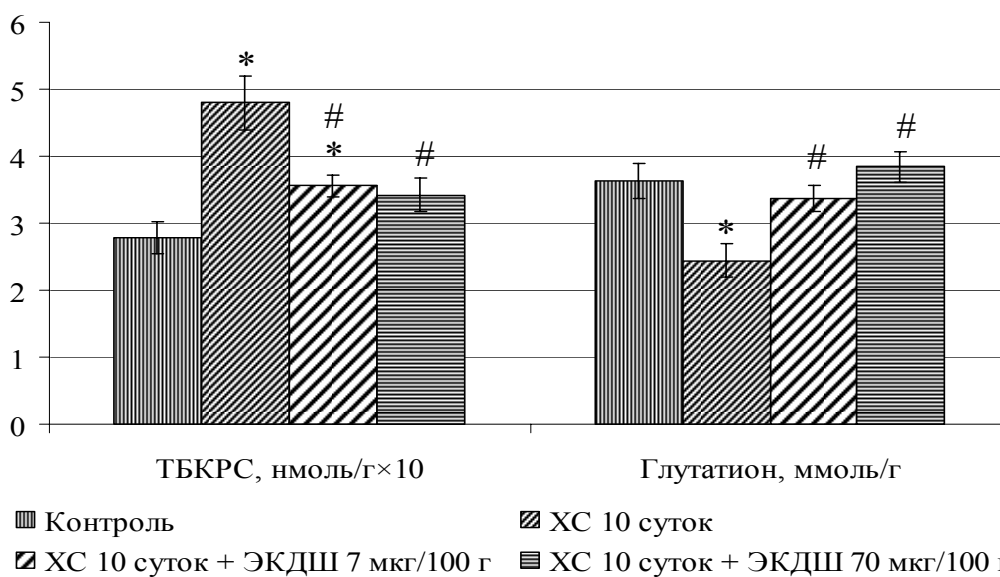


* $P < 0,05$ по сравнению с контролем, # $P < 0,05$ по сравнению с группой ХС 10 суток

Рисунок 6 – Содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ в сыворотке крови при моделировании ГХ и применении ЭКДШ

ЭКДШ в обеих дозах нормализует уровень ОХС в сыворотке крови до значений контрольных животных; в дозе 70 мкг/100 г массы тела – нормализует уровень ХС ЛПВП и ТГ; в дозе 7 мкг/100 г массы тела – повышает уровень ХС ЛПВП и снижает уровень ТГ (рисунок 6).

Алиментарная ГХ сопровождается развитием окислительного стресса (рисунок 7).



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

Рисунок 7 – Содержание ТБКРС и GSH в печени при моделировании ГХ и применении ЭКДШ

Развитие окислительного стресса доказывается увеличением уровня ТБКРС в печени крыс в 1,7 раза и снижением уровня GSH в 1,5 раза. ЭКДШ снижает содержание ТБКРС в печени и восстанавливает уровень GSH до значений контрольных животных (рисунок 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты диссертации 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 [1, 2, 7, 12, 13, 15, 18, 22, 30].

2. Наиболее значимыми для оценки инсулинорезистентности у воинов-интернационалистов является увеличение значения критерия Нома, соотношений лептина, кортизола и холестерина липопротеинов сыворотки крови; у ликвидаторов аварии на ЧАЭС дополнительно к перечисленным, выявляются изменения соотношений показателей сыворотки крови, характеризующих развитие нарушений метаболизма атерогенного характера [3, 8, 10, 20].

3. Высокожировая диета у крыс в течение 3-х месяцев вызывает развитие инсулинорезистентности, которая характеризуется увеличением 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, 9, 17, 22, 23, 29, 31, 33-36].

4. Инсулинорезистентность в эксперименте сопровождается развитием стеатогепатоза (увеличение содержания в печени триацилглицеролов в 3,0 раза и холестерина в 3,2 раза), атерогенными сдвигами сыворотки крови (увеличение концентрации общего холестерина в 1,4 раза, триацилглицеролов

– в 1,4 раза и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в 1,2 раза) в условиях активации свободно-радикального окисления (увеличение в печени содержания ТБК-реагирующих субстанций в 1,9 раза и снижение уровня восстановленного глутатиона в 4,4 раза). Гормонально-метаболические коэффициенты при высокожировой диете подобны таковым у ликвидаторов [4, 9, 11, 16, 17, 23-25, 27, 29, 31-33, 35, 36].

5. Одномесячное введение водного экстракта куколок дубового шелкопряда в процессе воспроизведения инсулинорезистентности уменьшает величину критерия Нема 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%, нормализует показатели транспорта липидов в сыворотке крови и величины коэффициентов гормонально-метаболических взаимосвязей. В ткани печени экстракт предотвращает активацию гликогенолиза и гликонеогенеза, подавление гликолиза, способствует нормализации активности ферментов пентозофосфатного пути [4, 14, 19, 21, 28, 34].

6. Экстракт куколок дубового шелкопряда не влияет на содержание кортикостерона в надпочечниках и сыворотке крови крыс. Экстракт куколок дубового шелкопряда снижает концентрацию глюкозы и увеличивает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови на фоне уменьшения содержания ТБК-реагирующих 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, холестерина, триацилглицеролов, холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, ТБК-реагирующих субстанций и восстановленного глутатиона в печени [5, 6, 14, 16, 19, 21, 26, 27-29, 37].

Рекомендации по практическому использованию результатов

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»), научные исследования (ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси») и учебный процесс (УО «Гродненский государственный университет им. Янки Купалы», УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах:

1. Особенности регуляции метаболизма у воинов-интернационалистов / А.А. Чиркин, А.Г. Щуко, **О.М. Тихомирова**, А.А. Черенков, Е.О. Данченко, Н.А. Степанова // Мед. панорама. – 2008. – № 4. – С. 38–41.
2. Сравнительная характеристика регуляции метаболизма у ликвидаторов и воинов-интернационалистов / А.А. Чиркин, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Е.О. Данченко, Н.А. Степанова // Уч. записки Вит. гос. ун-та. Сер. естест. науки, Биология. – 2008. – Т.7 – С. 278–294.
3. Диагностические коэффициенты для выявления нарушений обмена липидов при инсулинорезистентности / А.А. Чиркин, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Е.О. Данченко, А.А. Чиркина, Н.А. Степанова // Медицина. – 2010. – № 1 (68). – С. 55–58.
4. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Коррекция нарушений обмена углеводов при развитии инсулинорезистентности в эксперименте / **О.М. Балаева-Тихомирова** // Весн. Вит. гос. ун-та. – 2010. – № 2 (56). – С. 74–79.
5. Действие гидрофильных компонентов куколок дубового шелкопряда на функциональное состояние надпочечников и щитовидной железы при остром стрессе / Л.И. Надольник, **О.М. Балаева-Тихомирова**, С.С. Чумаченко, С.И. Денисова, А.А. Чиркин // Весн. Вит. гос. ун-та. – 2010. – № 3 (57). – С. 60–65.
6. Исследование эффектов йодсодержащих биологически активных препаратов при коррекции нарушений функции щитовидной железы, индуцированных дефицитом йода у крыс / Л.И. Надольник, С.С. Чумаченко, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Д.А. Горева, П.Н. Климович, Т.Г. Северина, А.А. Чиркин // Весн. Вит. гос. ун-та. – 2010. – № 4 (58). – С. 78–87.

Статьи в сборниках научных работ:

7. **Тихомирова, О.М.** Отдаленные последствия действия различных стрессовых факторов на развитие ожирения / **О.М. Тихомирова** // Социогенетический и персоногенетический потенциал личности как приоритет образовательной деятельности: сб. науч. ст. / Вит. гос. ун-т; под общ. ред. С.Л. Богомаза. – Витебск, 2008. – С. 172–173.
8. **Тихомирова, О.М.** Диагностические коэффициенты для оценки обмена веществ / **О.М. Тихомирова** // X (55) Региональная научно-практическая конференция преподавателей, научных сотрудников, аспирантов и студентов университета: сб. ст. / Вит. гос. ун-т; редкол.: А. Л. Гладков [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 357–358.
9. Действие гидрофильных компонентов куколок дубового шелкопряда на некоторые показатели метаболизма при моделировании

инсулинорезистентности / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, Е.И. Коваленко, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Д.И. Паршонок / Достижение современной биологии, химии и медицины: соб. науч. тр., посвящ. 100-летию со дня рождения В.А. Бондарена / Бел. гос. мед. ун-т; под ред. Е.В. Барковского, А.В. Бутвиловского. – Минск, 2009. – С. 105–112.

Материалы конференций:

10. Оценка диагностической значимости лабораторных коэффициентов, характеризующих изменения метаболизма и его регуляции / А.А. Чиркин, А.А. Чиркина, Е.О. Данченко, **О.М. Тихомирова** // Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке: материалы VII съезда специалистов клинич. лаб. диагностики РБ, Минск, 25–26 окт. 2007 г. / Белорус. мед. академия последипломного образования; редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2007. – С. 336–338.

11. Аминокислотный спектр природных гепатотропных препаратов / А.А. Чиркин, С.И. Денисова, В.М. Шейбак, А.В. Наумов, В.Ю. Смирнов, Е.М. Дорошенко, Н.И. Захаренкова, **О.М. Тихомирова** // Лекарственные средства и биологически активные соединения: материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 40-летию НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», Гродно, 11–12 окт. 2007 г. / Институт фарм. и биохимии НАН Беларуси. – Гродно, 2007. – С. 187–188.

12. **Тихомирова, О.М.** Зависимость биохимических показателей от уровня лептина в сыворотке крови людей, подвергшихся нервно-психическому напряжению / **О.М. Тихомирова** // Экология и инновации: материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 22–23 мая 2008 г. / Вит. гос. акад. ветер. медицины; редкол.: А. И. Ятусевич [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 274–275.

13. Особенности регуляции метаболизма у ликвидаторов аварии на ЧАЭС / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, **О.М. Тихомирова**, Н.А. Степанова // Экологическая антропология. Ежегодник / Ин-т истории НАН Беларуси; редкол.: Л.И. Тегако [гл. ред.]. – Минск: Право и экономика. – 2008. – С. 69–74.

14. **Тихомирова, О.М.** Использование куколок китайского дубового шелкопряда для экологического мониторинга и метаболической терапии / А.А. Чиркин, С.И. Денисова, В.М. Шейбак, С.М. Седловская, В.Ю. Смирнов, Е.М. Дорошенко, Н.И. Захаренкова, **О.М. Тихомирова**, Н.В. Ковганко // Экологическая антропология. Ежегодник / Ин-т истории НАН Беларуси; редкол.: Л.И. Тегако [гл. ред.]. – Минск: Право и экономика. – 2008. – С. 191–195.

15. Гормонально-метаболические взаимоотношения у лиц, подвергшихся нервно-психическому напряжению и радиационному воздействию / **О.М. Тихомирова**, Н.А. Степанова, Е.О. Данченко // Медико-

социальная экология личности: состояния и перспективы: материалы VI междунар. конф., Минск, 4–5 апр. 2008 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2008. – Ч. 1. – С. 208–210.

16. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Эффект водного экстракта кулоков дубового шелкопряда на обмен липидов при моделировании инсулинорезистентности у крыс / **О.М. Балаева-Тихомирова**, Л.А. Крумплевская // Юбилейная науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ГГУ им. Ф. Скорины, Гомель, 11 июня 2009 г. / Гом. гос. ун-т; редкол.: О.М. Демиденко [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 217–218.

17. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Оценка содержания гликогена в тканях животных при изучении биохимии и физиологии / **О.М. Балаева-Тихомирова**, Л.А. Крумплевская // Полесский регион и наука XXI века: материалы VI Респ. науч.-практ. конф. магистрантов, аспирантов и молодых ученых, Мозырь, 25 июня 2009 г. / Мозыр. гос. пед. ун-т; редкол.: И.Н. Кравевич [и др.]. – Мозырь, 2009. – С. 153–154.

18. Особенности регуляции метаболизма у воинов-интернационалистов / **О.М. Балаева-Тихомирова**, А.Г. Щуко, Е.О. Данченко, Н.А. Степанова, А.А. Черенков, А.А. Чиркин // Экологическая антропология. Ежегодник / Ин-т истории НАН Беларуси; редкол.: Л.И. Тегакo [гл. ред.]. – Минск: Право и экономика. – 2009. – С. 46–49.

19. Механизмы холестатического поражения печени / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, В.У. Буко, **О.М. Балаева-Тихомирова** // Актуальные вопросы гепатологии: экспериментальная гепатология. Терапевтическая гепатология. Хирургическая гепатология: материалы 8-го Междунар. симпозиума гепатологов Беларуси, Могилев, 1–2 окт. 2009 г. / Минск: Терсей; редкол.: В.М. Цыркунов [и др.]. – Минск, 2009. – С. 121–123.

20. Диагностические коэффициенты для оценки обмена веществ при развитии метаболического синдрома / А.А. Чиркин, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Е.О. Данченко, Н. А. Степанова // Артериальная гипертензия в аспекте решения проблемы демографической безопасности: материалы V Междунар. конф., V Респ. науч.-практ. конф., Витебск, 21–22 мая 2009 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Подпалов [и др.]. – Витебск, 2009. – С. 299–303.

21. Антиоксидантные и ростостимулирующие эффекты гидрофильных компонентов кулоков дубового шелкопряда / А.А. Чиркин, Е.И. Коваленко, В.У. Буко, Д.И. Паршонок, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Т.А. Толкачева // Экспериментальная и клиническая фармакология: материалы 3-й междунар. науч. конф., Минск, 23–24 июня 2009 г. / Ин-т фарм. и биохим. НАН Беларуси; редкол.: П.Т. Петров [и др.]. – Минск, 2009. – С. 124–126.

22. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Действие экстракта кулолки шелкопряда на некоторые биохимические показатели развития метаболического синдрома X / **О.М. Балаева-Тихомирова**, Л.А.

Крумплевская // Здоровье для всех: материалы I Междунар. науч.-практ. конф., Пинск, 21–22 мая 2009 г. / Полесский гос. ун-т; редкол.: К.К. Шебеко [и др.]. – Пинск, 2009. – С. 17–18.

23. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Содержание гликогена и глюкозы при моделировании синдрома инсулинорезистентности у крыс / **О.М. Балаева-Тихомирова** // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы VII Междунар. конф., Минск, 10–11 апр. 2009 г. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2009. – С. 74–77.

24. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Изменение содержания гликогена в печени крыс при моделировании инсулинорезистентности и ее коррекции водным экстрактом гемолимфы куколок дубового шелкопряда / **О.М. Балаева-Тихомирова** // III Машеровские чтения: материалы респ. науч.-практ. конф. аспирантов, магистрантов, молодых ученых, Витебск, 24–25 марта 2009 г. / Вит. гос. ун-т; редкол.: А.Л. Гладков [и др.]. – Витебск, 2009. – С. 186–187.

25. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Показатели белкового обмена при моделировании инсулинорезистентности / **Балаева-Тихомирова О.М.** // Наука – образованию, производству, экономике: материалы XV (62) Рег. Науч.-практ. конф. преподавателей, научных сотрудников и аспирантов, посвящ. 100-летию со дня основания УО «ВГУ им. П.М. Машерова», Витебск, 3–5 марта 2010 г. / Вит. гос. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2010. – С. 104–105.

26. Исследование эффектов йодсодержащих биологически активных препаратов для коррекции нарушений функций щитовидной железы крыс, индуцированных дефицитом йода / Л.И. Надольник, С.С. Чумаченко, Д.А. Горева, С.С. Яськевич, И.Н. Климович, Т.Г. Северина, **О.М. Балаева-Тихомирова** // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы VIII Междунар. конф., Минск, 2–3 апр. 2010 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 142–144.

27. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Показатели липидного обмена при моделировании инсулинорезистентности / **О.М. Балаева-Тихомирова** // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы VIII Междунар. конф., Минск, 2–3 апр. 2010 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 88–91.

28. Функциональные и биохимические характеристики гемолимфы куколок дубового шелкопряда / А.А. Чиркин, О.Ю. Абакумова, Е.И. Коваленко, В.М. Шейбак, Т.А. Толкачева, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Е.М. Дорошенко // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы VIII Междунар. конф., Минск, 2–3 апр. 2010 г.: в 2 ч.

/ Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 164–166.

29. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Активность ферментов пентозофосфатного пути при моделировании инсулинорезистентности / **О.М. Балаева-Тихомирова, Л.А. Крумплевская** // Научный потенциал молодежи – будущему Беларуси: материалы IV Междунар. науч.-практ. конф., Пинск, 9 апр. 2010 г. / Полесский гос. ун-т; редкол.: К.К. Шебеко [и др.]. – Пинск, 2010. – С. 228–230.

30. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Метаболическое действие хронического стресса: взгляд через 20 лет / **О.М. Балаева-Тихомирова** // Фундаментальные и прикладные проблемы стресса: материалы междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 10–11 июня 2010 г. / Вит. гос. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2010. – С. 103–104.

31. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Активность ферментов гликолиза при моделировании инсулинорезистентности у крыс / **О.М. Балаева-Тихомирова, Л.А. Крумплевская** // Здоровье для всех: материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Пинск, 20–22 мая 2010 г. / Полесский гос. ун-т; редкол.: К.К. Шебеко [и др.]. – Пинск, 2010. – С. 17–18.

32. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Активность ферментов глюконеогенеза при моделировании инсулинорезистентности у крыс / **О.М. Балаева-Тихомирова** // XII Респ. науч.-методич. конф. молодых ученых: сб. материалов, Брест, 14 мая 2010 г.: в 2 ч. / Брест. гос. ун-т им. А.С. Пушкина; редкол.: С.А. Марзан [и др.]. – Брест, 2010. – Ч. 2. – С. 46–49.

ABSTRACTS и тезисы докладов:

33. Влияние водного экстракта куколок китайского дубового шелкопряда на проявления метаболического синдрома у крыс / О.Я. Лукивская, Е.Е. Нарута, А.А. Чиркин, **О.М. Балаева-Тихомирова**, В.У. Буко // Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: тезисы докладов, Крым 25–30 мая 2009 г. / Украина: Новый Свет; редкол.: С.А. Андронати [и др.]. – Крым, 2009. – С. 343–344.

34. Способ профилактики развития метаболического синдрома / А.А. Чиркин, В.У. Буко, **О.М. Балаева-Тихомирова** // Человек и лекарство: 16 Российский нац. конгресс: сб. матер. конгресса (тезисы докладов), Москва, 6–10 апр. 2009 г. – Москва, 2009 – С. 766.

35. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Активность ферментов глюконеогенеза при моделировании инсулинорезистентности у крыс / **О.М. Балаева-Тихомирова, Л.А. Крумплевская** // Современные проблемы естественных наук: V Всеукраинская науч. конф., Нежин, 21–22 мая 2010 г. / Нежинский гос. ун-т; редкол.: Г.Г. Сенченко [и др.]. – Нежин, 2010. – С. 72–73.

36. **Балаева-Тихомирова, О.М.** Модель воспроизведения и способ коррекции инсулинорезистентности / **О.М. Балаева-Тихомирова** // Биология – наука XXI века: 14-ая Междунар. Пущинская школа-конф. молодых ученых, Пущино, 19–23 апр. 2010 г.; в 2 т. / Рос. акад. наук, Пущинский науч. центр РАН; редкол.: А.И. Мирошников [и др.]. – Пущино, 2010. – Т. 1. – С. 104–105.

37. Biologically active iodine – containing substance for correct metabolic disorders in iodine deficient diseases (endemic goiter) / L.I. Nadolnik, S.S. Chumachenco, P.N. Klimovich, **О. М. Balaeva-Tikhomirova**, A.A. Chirkin // Science and Technology Days, Poland – EAST 3rd Forum, April 20–22, 2010. – Poland, 2010. – HEA P.13.

Заявки на выдачу патентов:

1. Способ получения средства для профилактики инсулинорезистентности / А.А. Чиркин, В.У. Буко, **О.М. Балаева-Тихомирова**, Т.А. Толкачева, Д.И. Паршонок; заявитель – Об-во с ограниченной ответственностью «Рубикон»; заявка на изобретение № а20090713 от 18.05.2009г.

РЭЗІЮМЭ

БАЛАЕВА-ЦІХАМІРАВА ВОЛЬГА МІХАЙЛАУНА

ГАРМАНАЛЬНА-МЕТАБАЛІЧНЫЯ УЗАЕМАСУВЯЗІ ПРЫ РАЗВІЦЦІ СІНДРОМУ ІНСУЛІНАРЭЗІСТЭНТНАСЦІ

Ключавыя словы: інсулінарэзістэнтнасць, нярвова-псіхічнае напружанне, гармоны, рэгуляцыя, метабалізм, печань, сыворотка крыві, экстракт лялячак дубовага шаўкапрада.

Мэта работы: высвятленне асаблівасцей гарманальна-метабалічных ўзаемасувязяў пры развіцці інсулінарэзістэнтнасці і гіперхалестэролеміі і пошук шляхоў іх карэкцыі.

Метады даследавання: біяхімічныя, імунаферментныя, радыяімуныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. У асоб, якія падвяргаліся нярвова-псіхічнай напрузе (воіны-інтэрнацыяналісты, ліквідатары), паказана наяўнасць адзінага кластара гарманальных парушэнняў, якія ўключаюць павышэнне ўзроўняў лептыну, праінсуліну, інсуліну, якія ў ліквідатараў суправаджаюцца парушэннем метабалізму ліпідаў па атэрогеннаму тыпу. Прапанаваны і апрабаваны 9 біяхімічных каэфіцыентаў, якія адлюстроўваюць метабалічныя, гарманальныя і гарманальна-метабалічныя ўзаемаадносіны пры развіцці інсулінарэзістэнтнасці. Упершыню ўстаноўлена, што пры мадэляванні інсулінарэзістэнтнасці ў пацукоў гарманальныя (узровень інсуліну, фактару някрозу пухліны- α , кортыкастэрону і адзіпанекціну) і метабалічныя (гіперглікемія, гіперхалестэролемія, гіпа-альфахалестэролемія) паказчыкі сывороткі крыві суправаджаюцца змяненнем актыўнасці ферментаў абмену вугляводаў у печані, развіццём стэатагепатозу на фоне актывацыі свабодна-радыкальнага акіслення. Упершыню біяхімічна абгрунтавана прымяненне экстракта лялячак дубовага шаўкапрада пры развіцці інсулінарэзістэнтнасці, парушэнні функцыі шчытападобнай залозы і гіперхалестэролеміі. Паказана, што характар змяненняў гарманальна-метабалічных каэфіцыентаў пры развіцці інсулінарэзістэнтнасці ў пацукоў аналагічны такім у ліквідатараў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя дадзеныя могуць быць выкарыстаны пры распрацоўцы медыкаментозных сродкаў для прафілактыкі і лячэння інсулінарэзістэнтнасці, а таксама для ўдасканалення метадаў дыягностыкі метабалічнага сіндрому і інсулінарэзістэнтнасці.

Галіна выкарыстання: біяхімія, нармальная і паталагічная фізіялогія чалавека і жывёл, эндакрыналогія, тэрапія.

РЭЗЮМЕ

БАЛАЕВА-ТИХОМИРОВА ОЛЬГА МИХАЙЛОВНА

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ключевые слова: инсулинорезистентность, нервно-психическое напряжение, гормоны, регуляция, метаболизм, печень, сыворотка крови, экстракт куколок дубового шелкопряда.

Цель работы: выяснение особенностей гормонально-метаболических взаимосвязей при развитии инсулинорезистентности и гиперхолестеролемии и поиск путей их коррекции.

Методы исследования: биохимические, иммуноферментные, радиоиммунные, статистические.

Полученные результаты и их новизна. У лиц, подвергавшихся нервно-психическому напряжению (воины-интернационалисты, ликвидаторы), показано наличие единого кластера гормональных нарушений, включающих повышение уровней лептина, проинсулина и инсулина, которые у ликвидаторов сопровождаются нарушением метаболизма липидов по атерогенному типу. Предложены и апробированы 9 биохимических коэффициентов, отражающих метаболические, гормональные и гормонально-метаболические взаимоотношения при развитии инсулинорезистентности. Впервые установлено, что при моделировании инсулинорезистентности у крыс гормональные (уровень инсулина, фактора некроза опухоли- α , кортикостерона и адипонектина) и метаболические (гипергликемия, гиперхолестеролемия, гипо-альфахолестеролемия) показатели сыворотки крови сопровождаются изменением активности ферментов обмена углеводов в печени, развитием стеатогепатоза на фоне увеличением свободно-радикального окисления. Впервые биохимически обосновано применение экстракта куколок дубового шелкопряда при развитии инсулинорезистентности, нарушении функции щитовидной железы и гиперхолестеролемии. Показано, что характер изменений гормонально-метаболических коэффициентов при развитии инсулинорезистентности у крыс аналогичен таковым у ликвидаторов.

Рекомендации по использованию: полученные данные могут быть использованы при разработке медикаментозных средств для профилактики и лечения инсулинорезистентности, а также для совершенствования методов диагностики метаболического синдрома и инсулинорезистентности.

Область применения: биохимия, нормальная и патологическая физиология человека и животных, эндокринология, терапия.

RESUME

BALAEVA-TIKHOMIROVA OLGA MIKHAILOVNA

HORMONE-METABOLIC INTERCONNECTIONS WITH THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE SYNDROME

Key words: insulin resistance, nerve-psychic tension, hormone, regulation, metabolism, liver, serum, extract of oak silkworm pupae.

The work purpose: finding out of features of hormone-metabolic interconnections with the development of insulin resistance and hypercholesterolemia and search for ways of their correction.

Methods of research: biochemical, immunofermental, radioimmune, statistical.

The obtained results and their novelty. It was shown that the persons who were under nerve-psychic tension (soldier-internationalists, liquidators) had common cluster of hormone changes which include increase of leptin, proinsulin and insulin content. And liquidators had not only common cluster but also the changes of lipid metabolism according to atherogene type. 9 biochemical coefficients showing metabolic, hormone and hormone-metabolic interconnection with the development of insulin resistance were offered and probated. It was stated for the first time that while modeling insulin resistance hormone (content of insulin, tumor necrosis factors- α , corticosteron and adiponectin) and metabolic (hyperglycemia, hypercholesterolemia, hypo-alphacholesterolemia) showings of rats serum were followed by the changes of carbohydrates enzymes activity exchange in liver, the development of steatosis together with the increase free-radical oxidation. For the first time it was based biochemically the usage of extract of oak silkworm pupae with the development of insulin resistance, changes of thyroid gland function and hypercholesterolemia. It was shown that rats and liquidators have similar changes of hormone-metabolic coefficients with the development of insulin resistance.

Recommendations about use: the data gained can be used while creating medical remedies for prophylaxis and treatment of insulin resistance, also for the improvement diagnosis methods of metabolic syndrome and insulin resistance.

Field of application: biochemistry, normal and pathological physiology of man and animals, endocrinology, therapy.