



В.В. Школьник, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова

ВЗАИМОТНОШЕНИЕ ГРЕЛИНА И ФНО-А У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Харьковский национальный медицинский университет

Ключові слова: ФНП- α , грелін, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба.

Ключевые слова: ФНО- α , грелин, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь.

Key words: TNF- α , ghrelin, type 2 diabetes, hypertension.

Метаболічний синдром – кластер певних клінічних станів, що включають вісцеральне ожиріння, гіперглікемію, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію, істотно збільшує розвиток і подальше прогресування серцево-судинних захворювань. Передбачається, що запалення може виступати в ролі етіологічної зв'язуючої ланки з патофізіологічними механізмами розвитку всіх цих станів. Особливої актуальності набуває вивчення ролі греліну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ожирінням, його зв'язок з рівнем ФНП- α , показниками ліпідного та вуглеводного обміну. У роботі вперше виявлено взаємозв'язок між рівнем греліну та інсуліну в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Метаболический синдром – кластер определенных клинических состояний, включающих висцеральное ожирение, гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, существенно увеличивающий развитие и последующее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что воспаление может выступать в роли этиологического связующего звена с патофизиологическими механизмами развития всех этих состояний. Особую актуальность приобретает изучение роли грелина у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением, его связь с уровнем ФНО- α , показателями липидного и углеводного обмена. В работе впервые выявлена взаимосвязь между уровнем грелина и инсулина в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа.

Metabolic syndrome is a cluster of specific clinical conditions, which include visceral obesity, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension. It significantly increases the development and subsequent progression of cardiovascular disease. It is assumed that inflammation may act as an etiologic link with the pathophysiologic mechanisms of these states. It is especially important to study the role of ghrelin in patients with hypertension and obesity, its relationship with the level of TNF- α , lipid and carbohydrate metabolism parameters. In this scientific work we first identified the relationship between the level of ghrelin and insulin in the blood serum of patients with type 2 diabetes.

Распространенность ожирения растет во всем мире и сопровождается пропорциональным увеличением ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Метаболический синдром (МС) – кластер определенных клинических состояний, включающих висцеральное ожирение, гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ), существенно увеличивающий развитие и последующее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. Инсулинорезистентность, индуцированная чрезмерным накоплением и патологической активностью висцеральной жировой ткани, предложена к рассмотрению в качестве ведущего патофизиологического механизма МС [3].

Большинство исследователей признали доминирующее значение инсулинорезистентности в патогенезе МС, но не все механизмы развития его основных компонентов могут быть объяснены только инсулинорезистентностью [1–3]. Следует учитывать, что ожирение связано не только с повышением распространения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и с более частым развитием хронической обструктивной болезни легких, рака толстого кишечника, рака молочной железы, деменции и депрессии [4,5]. Нарушения взаимодействия между обменными и иммунными процессами (нарушение иммунного метаболизма) могут быть необходимыми связующими звеньями между ожирением и другими заболеваниями [6]. Предполагается, что воспаление может выступать в роли этиологического

связующего звена с патофизиологическими механизмами развития всех этих состояний, так как доказано, что развитие хронического незначительно выраженного воспаления является предиктором риска развития для большинства из перечисленных состояний [3–5]. Это воспалительное состояние сопровождается повышением уровня циркулирующих маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО- α), С-реактивного белка (СРБ) и др. [7]. Важно отметить малоподвижный образ жизни, чрезмерное накопление висцерального жира приводит к повышению проникновения в жировую ткань провоспалительных цитокинов, синтезу адипокинов и развитию системного воспаления [4], что, в свою очередь, непосредственно связано с повышением резистентности к инсулину, прогрессированием атеросклеротических поражений, нейродегенеративными изменениями и риском канцерогенеза [6–10].

Накопление жира в организме, в частности, в области живота, в печени и в мышцах, связано с повышением продукции провоспалительных адипокинов, таких как лептин, резистин, адипсин, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), апелин, оментин, васпин, ретинол-связывающий протеин-4, компоненты ренин-ангиотензиновой системы, провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1), повышением секреции, хемокины (MCP-1, RANTES и ангиопоэтин-подобный белок [11–13], а также снижением синтеза противовоспалитель-



ных цитокинов (например, адипонектина и висфатина) [13], что приводит к развитию хронического системного воспаления [14].

В последние годы значительный интерес исследователей вызвал грелин – 28-аминокислотный пептид, продуцентом которого являются особые клетки (P/D 1) слизистой желудка [15]. Этот пептид отличается способностью не только стимулировать секрецию гормона роста (через рецепторы гормона роста GHS1a), но и промотировать потребление пищи (согласно механизму действия орексигенного нейропептида Y (NPY)), а также снижать симпатическую активность вегетативной нервной системы [16]. Грелин и лептин находятся в реципрокных взаимоотношениях на уровне нейронов гипоталамуса, имеющих специфические рецепторы к каждому из этих пептидов [17]. Основным фактором, регулирующим продукцию грелина, является поступление с пищей легко усваивающихся углеводов.

Примечательно, что в отличие от лиц с нормальным весом, при ожирении уровень грелина после еды не снижается [14]. Возможно, в этом заключается причина того, что у больных с ожирением не возникает постпрандиальное чувство сытости, и соответственно, они употребляют повышенное количество пищи. В связи с этим, интересен факт нарушения толерантности к глюкозе при высоком уровне грелина. Учитывая, что грелин стимулирует секрецию антагонистов инсулина – гормона роста, АКТГ, глюкокортикоидов [15] – нельзя исключить его роль в патогенезе сахарного диабета.

Обнаружение рецепторов грелина на нейтрофилах, лимфоцитах и макрофагах указывает на участие этого гормона в регуляции иммунных процессов. Подтверждается это тем, что под воздействием грелина усиливается секреция макрофагами провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. На основании этих данных высказано предположение о возможности использования грелина для лечения воспалительных процессов [18].

ФНО- α стимулирует адгезивные молекулы эндотелия, повышает их синтез эндотелиальными и гладкомышечными клетками, способствуя тем самым проникновению воспалительных клеток в сосудистую стенку. ФНО- α уменьшает образование оксида азота, что угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [19]. У больных ГБ найдена тесная корреляционная связь функционального состояния эндотелия и содержания ФНО- α в крови [20]. Предполагается, что ФНО- α играет важную роль в развитии атеросклероза и системного воспаления при ожирении, так как, с одной стороны, ФНО- α активирует серинкиназу с последующим ингибированием субстрата рецептора инсулина-1, что прерывает внутриклеточный сигнальный путь инсулина и обуславливает ИРС, с другой стороны, ФНО- α повышает уровень свободных жирных кислот, что благоприятствует как ИРС, так и формированию атерогенного липидного профиля. В связи с этим, особую актуальность приобретает изучение роли грелина у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением, его взаимосвязь с уровнем ФНО- α , показателями липидного и углеводного обменов.

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины и клинической фармакологии ХНМУ «Визначити клініко-фармакогенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів з метаболічним синдромом», номер государственной регистрации 0108U007047.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение изменений концентрации грелина и ФНО- α , их взаимосвязи с показателями углеводного и липидного обмена у пациентов с МС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 153 пациента (66 мужчин и 87 женщин), средний возраст которых составил $54,9 \pm 9,2$ года, с ГБ II стадии, 2 и 3 степени, с ДЛП, ИР и СД2Т, проходившие обследование и/или стационарное лечение в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины». Критериями диагностики МС служила новая редакция его определения, представленная в 2005 г. на I Международном конгрессе по преддиабету и МС (Берлин) и на 75 конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (Прага), где принципиально новой позицией было утверждение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС [21]. Данные рекомендации одобрены и в Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 года и рекомендованы Украинским обществом кардиологов в 2008 году.

Верификацию диагноза и определение степени АГ проведено после комплексного клинического обследования согласно с критериями, рекомендованными Европейским обществом по артериальной гипертензии Европейского общества по кардиологии (2007) [22].

Диагноз инсулиннезависимого СД устанавливался эндокринологом амбулаторно по месту жительства и подтверждался в стационаре после комплексного клинико-инструментального обследования пациента на основании критериев экспертной группы Всемирной организации здравоохранения (2006).

Для отбора групп пациентов для данного исследования использованы модифицированные критерии АТР III (2005), которые одобрены и в Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007) и рекомендованы Украинским обществом кардиологов (2008) [21,22]. Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2-минутные интервалы в положении сидя.

Пациенты, принимавшие инсулин, исключены из исследования. В исследование также не включены пациенты с симптоматическими артериальными гипертензиями, тяжелой АГ САД > 180 мм рт. ст. или ДАД > 110 мм рт. ст., гипо- и гиперфункцией щитовидной железы, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, стенокардией напряжения III–IV функциональных классов, нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда в течение 12 месяцев до исследования, нарушениями мозгового кровообращения, клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов по классификации NYHA, декомпенсированными



Клинические и биохимические характеристики исследуемых пациентов (M±m)

Показатели	ГБ n=20	ДЛП+ГБ n=44	ГБ+ИР n=49	ГБ+СД2Т+ДЛП n=40
Вес (кг)	80,1±4,9	85,8±8,2 p*>0,05	88,0±10,3 p*<0,05 p**>0,05	93,0±10,2 p*<0,05 p***>0,05 p****>0,05
Рост (м)	1,72±0,08	1,67±0,08 p*>0,05	1,71±0,09 p*>0,05 p**>0,05	1,66±0,06 p*>0,05 p***>0,05 p****>0,05
ИМТ (кг/м ²)	27,1±3,1	30,8±4,32 p*>0,05	30,1±2,3 p*>0,05 p**>0,05	33,8±6,31 p*>0,05 p***>0,05 p****>0,05
САД (мм рт. ст.)	158,0±7,8	161,3±15,5 p*<0,05	181,9±22,3 p*<0,05 p**<0,05	167,9±18,9 p*<0,05 p**<0,001 p***>0,05
ДАД (мм рт. ст.)	86,2±5,9	97,2±12,1 p*>0,05	98,4±6,7 p*<0,05 p**<0,05	94,5±12,2 p*>0,05 p**=0,004 p***>0,05
ОХС (ммоль/л)	5,45±0,61	5,72±0,54 p*>0,05	6,02±0,42 p*<0,05 p**>0,05	6,00±0,56 p*<0,05 p***>0,05 p****>0,05
ТГ (ммоль/л)	1,64±0,69	1,80±1,07 p*>0,05	2,10±0,42 p*<0,05 p**>0,05	2,70±0,32 p*<0,05 p***>0,05 p****>0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,3±0,05	1,20±0,05 p*>0,05	1,15±0,48 p*>0,05 p**>0,05	1,06±0,83 p*<0,05 p***>0,05 p****>0,05
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,56±0,49	5,79±0,32 p*>0,05	5,8±0,33 p*>0,05 p**>0,05	6,02±0,69 p*<0,05 p***>0,05 p****>0,05
Инсулин (мкМЕ/мл)	15,3±4,6	17,3±4,1 p*>0,05	18,8±6,14 p*<0,05 p**>0,05	21,8±4,6 p*<0,05 p**<0,05 p***>0,05
НОМА	3,80±1,44	4,50±1,3 p*>0,05	4,84±2,03 p*>0,05 p**>0,05	5,83±2,23 p*<0,05 p***>0,05 p****>0,05
Грелин (пг/мл)	42,9±10,5	29,2±7,45 p*>0,05	26,7±7,0 p*<0,05 p**>0,05	24,0±6,5 p*<0,05 p***>0,05 p****>0,05
Концентрация ФНО-α (пг/мл)	12,20±2,40	19,20±0,70 p*<0,05	27,2±1,9 p*<0,05 p**<0,05	31,2±2,6 p*<0,05 p**<0,05 p***>0,05

Примечания: p* – достоверность различий по сравнению с первой группой (ГБ); p** – достоверность различий по сравнению со второй группой (ГБ+ДЛП); p*** – достоверность различий по сравнению с третьей группой (ГБ+ИР); p**** – достоверность различий между группами 3 и 4.

заболеваниями печени (уровень АЛТ, АСТ выше нормы в 3 и более раза, уровень общего билирубина выше более чем в 2 раза от нормы), острой или хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина крови >133 мкмоль/л для мужчин и 124 мкмоль/л для женщин), онкологическими заболеваниями, беременные и кормящие грудью, с любой лекарственной зависимостью, включая алкогольную и наркотическую.

Больные разделены на 4 группы. Первую группу составили пациенты с ГБ (контроль, n=38), вторую – пациенты, у которых были определены ДЛП и ГБ (n=35), третью – пациенты с СД2Т и ГБ (n=40), четвертую – пациенты с СД2Т и ГБ и ДЛП (n=40). Индекс массы тела (ИМТ) определяется по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м)². Нормальные значения ИМТ – до 27 кг/м². Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным



методом набором производства «DRG» (США). Критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак $> 12,5$ мЕд/мл. Определение концентрации глюкозы натощак проводили глюкозооксидазным методом на анализаторе «Humolizer» (Германия). Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом наборами фирмы «Human» (Германия). Для определения ИР использовали индекс НОМА – IR (нормальные значения до 2,7), который рассчитывали по формуле:

$(\text{глюкоза натощак}) \times (\text{инсулин натощак}) / 22,5$.

Уровень грелина в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора «Total Ghrelin Elisa» (пр. «Peninsula Laboratories, Inc.», США).

Уровень ФНО- α в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора методом ELISA («Протеиновый контур», Россия) согласно прилагаемой инструкции.

Все результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SE$). Достоверность полученных результатов вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием t -критерия Стьюдента [23]. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительной характеристике антропометрических показателей обследуемых четырех групп (табл. 1) следует отметить отсутствие достоверных различий по возрасту, росту и величине ДАД ($49,8 \pm 5,07$, $51,0 \pm 4,8$, $55,0 \pm 9,9$, $55,0 \pm 10,2$ года; $1,64 \pm 0,07$, $1,65 \pm 0,05$, $1,67 \pm 0,06$, $1,66 \pm 0,07$ м; $86,3 \pm 5,9$, $89,0 \pm 3,4$, $96,4 \pm 6,7$, $98,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. соответственно; $p > 0,05$). Что касается величин САД, то достоверные отличия отмечены между первой (пациенты с ГБ), третьей (пациенты с ГБ+СД) и четвертой (пациенты с ГБ+ДЛП+СД) группами ($142,0 \pm 7,8$, $167,0 \pm 7,4$, $162,4 \pm 4,0$ мм рт. ст. соответственно; $p > 0,05$). Вес пациентов достоверно отличается у пациентов первой и третьей, первой и четвертой групп ($72,2 \pm 3,4$ и $90,9 \pm 10,2$; $72,2 \pm 3,4$ и $87,5 \pm 8,4$ соответственно, $p > 0,05$). Индекс ИМТ статистически не отличался у всех исследуемых групп (табл. 1). Таким образом, с развитием патологических компонентов МС происходит прогрессирование ГБ.

При оценке показателей углеводного обмена в сравниваемых группах наблюдается статистически значимое увеличение уровня глюкозы натощак между первой и четвертой группами ($5,0 \pm 0,8$ и $7,5 \pm 0,59$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). При сравнении первой, второй и третьей групп уровни глюкозы натощак отличались недостоверно ($5,0 \pm 0,8$, $5,37 \pm 0,6$ и $5,8 \pm 0,33$ соответственно, $p > 0,05$). Такая же тенденция наблюдается при сравнении концентрации инсулина натощак в плазме крови пациентов в тех же исследуемых группах ($10,3 \pm 1,7$, $13,9 \pm 2,1$ и $18,7 \pm 6,4$ соответственно, $p > 0,05$). Индекс НОМА – IR статистически отличается при сравнении первой с третьей и четвертой группами ($2,3 \pm 0,5$ и $4,8 \pm 1,0$ и $2,3 \pm 0,5$ и $8,0 \pm 1,4$ соответственно, $p < 0,05$).

Обнаружены прямые корреляционные связи ИМТ с уровнями глюкозы ($r = 0,442$, $p = 0,017$) и индексом НОМА – IR ($r = 0,415$, $p = 0,021$), а также между весом и САД ($r = 0,028$, $p = 0,020$), между весом тела и уровнем инсулина натощак ($r = 0,042$, $p = 0,014$), весом тела и индексом НОМА – IR ($r = 0,305$, $p = 0,027$).

При оценке показателей липидного обмена в обследованных группах наблюдают тенденцию к увеличению уровня ОХС ($5,2 \pm 0,9$, $5,5 \pm 0,4$, $6,02 \pm 0,24$ и $6,00 \pm 0,62$ соответственно, $0,05 < p < 0,1$) и к уменьшению ХС ЛПВП ($1,3 \pm 0,05$, $1,2 \pm 0,04$, $1,06 \pm 0,06$ и $1,00 \pm 0,06$ соответственно, $0,05 < p < 0,1$). Что касается уровня ТГ, следует отметить достоверное повышение этого показателя между первой и четвертой группами ($1,5 \pm 0,24$ и $2,7 \pm 0,32$, $p > 0,05$). Между остальными группами пациентов достоверных отличий не обнаружено (табл. 1).

Корреляционный анализ показал наличие положительной зависимости между уровнем ТГ и весом тела ($r = 0,390$, $p = 0,003$) и между концентрациями ТГ и ФНО- α ($r = 0,35$, $p = 0,01$).

Исследование уровня грелина показало тенденцию к снижению при сравнении всех исследуемых групп. В группе (ГБ+СД2Т+ДЛП) концентрация грелина соответствовала $24,0 \pm 6,5$ пг/мл и была достоверно ниже, чем в контрольной группе $59,4 \pm 8,6$ пг/мл ($p < 0,05$), в группе больных ГБ с ИР показатель составил $26,7 \pm 7,0$ пг/мл и был также достоверно ниже, чем в группе ГБ ($42,9 \pm 10,5$ пг/мл; $p < 0,05$), но уровни грелина между группами 2 и 3 достоверно не отличались ($29,2 \pm 7,45$ и $26,7 \pm 7,0$ пг/мл; $p > 0,05$) (табл. 1).

Концентрация провоспалительного цитокина ФНО- α возрастает с прогрессированием основных компонентов МС, причем повышение веса, уровня ТГ и глюкозы коррелируют с повышением концентрации ФНО α ($r = 0,340$, $p = 0,021$; $r = 0,415$, $p = 0,001$; $r = 0,042$, $p = 0,014$). Сама же концентрация цитокина в плазме крови изменяется от группы к группе, но статистические различия наблюдаются между первой и третьей, первой и четвертой группами ($12,2 \pm 2,4$ и $19,2 \pm 2,7$; $12,2 \pm 2,4$ и $31,2 \pm 2,4$ соответственно, $p < 0,05$), а также между второй и четвертой группами ($19,2 \pm 2,7$ и $31,2 \pm 2,4$ соответственно, $p < 0,05$).

В результате исследования выявлена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем грелина и гликемией натощак ($r = -0,39$; $p = 0,03$). В группах пациентов ГБ+ИР, а также у пациентов с ГБ+СД2Т+ДЛП концентрация грелина достоверно коррелировала с массой тела ($r = +0,57$; $p = 0,03$) и отрицательно – с ФНО- α ($r = -0,64$; $p = 0,01$).

Все больше доказательств, что развитие и прогрессирование инсулинорезистентности, СД 2 типа и атеросклероза у пациентов с ожирением может быть тесно связано с дисрегуляцией гормонов, синтезируемых в кишечнике, и состоянием хронического воспаления [24]. Результаты исследований взаимосвязи грелина и маркеров хронического воспаления у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом немногочисленны и противоречивы [25].

Например, при проведении исследований как *in vitro*, так и *in vivo* при различных хронических заболеваниях



получены доказательства, что грелин способен оказывать противовоспалительное действие за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов [26]. Так, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем грелина и концентрацией С-реактивного протеина и ФНО- α [12,24]. С другой стороны, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью выявлена позитивная корреляционная связь между ФНО- α и грелином [25]. Несмотря на имеющиеся расхождения, существует все больше доказательств наличия связи между синтезируемыми в желудочно-кишечном тракте гормонами и маркерами хронического воспаления, способствующими развитию связанных с ожирением нарушений, таких как резистентность к инсулину и СД 2 типа [26].

Влияние грелина на обмен глюкозы и инсулин неоднозначно. С одной стороны, он стимулирует секрецию инсулина у животных как *in vitro*, так и *in vivo*, с другой, выявлено его ингибирующее воздействие на уровень инсулина, предварительно стимулированного глюкозой [3,16,21]. Это позволяет предположить, что постпрандиальное повышение уровня инсулина способствует снижению грелина. Уровень грелина ниже у больных с инсулинорезистентностью, чем у пациентов с сопоставимым индексом массы тела и нормальной чувствительностью к инсулину [6,25].

Некоторые авторы показали, что низкие концентрации грелина независимо связаны с СД и ИР. В состоянии голода печень продуцирует глюкозу из гликогена и протеинов путем глюконеогенеза и затем глюкоза высвобождается в кровь. Грелин участвует в этих метаболических реакциях, модулируя сигнальные пути инсулина в гепатоцитах и регулируя гены, вовлеченные в глюконеогенез. Более важный орган в метаболизме глюкозы и инсулина – поджелудочная железа, а именно клетки островков, синтезирующие гормоны, контролирующие метаболизм глюкозы. Низкий плазменный уровень грелина может затрагивать цепочку связей гормон роста (GH) / инсулин-подобный гормон роста-1 (IGF-1), которая, в свою очередь, может усиливать ИР и приводит к развитию СД2Т. Низкий уровень GH и IGF-1 связаны с некоторыми компонентами МС. Другой возможный предполагаемый механизм, посредством которого низкие уровни грелина вовлечены в патогенез ИР и СД2Т, может быть представлен эффектами грелина на клетки островков поджелудочной железы. Предполагают, что грелин оказывает ингибиторный эффект на выброс инсулина. Третья возможная связь низких уровней грелина и ИР, предположительно, может быть представлена автономией нервной системы. Известно, что высокое соотношение симпатической к парасимпатической активности связано с количеством жировой ткани и ИР у людей. Нарушение этого симпатического/парасимпатического баланса вызывает развитие ИР и СД2Т.

Адиipoциты продуцируют большое число гормонов и цитокинов, вовлеченных в метаболизм углеводов (адипонектин, резистин), липидный метаболизм (белок, превращающий эфиры холестерина – СЕТР), воспаление (ФНО- α , ИЛ-1),

коагуляцию (РАI-1), кровяное давление (ангиотензиноген, ангиотензин II) и в формировании аппетита (лептин), а также затрагивающих метаболизм и функцию многих органов и тканей (мышцы, печень, сосуды, легкие) [26].

В жировой ткани выявлены два типа макрофагов, такие как M_1 – макрофаги (преимущественно секретирующие при ожирении ФНО- α и ИЛ-6, усиливая воспаление) [27], и M_2 – макрофаги, секретирующие противовоспалительные цитокины. Адипозная ткань выполняет не только функцию депонирования энергии, но и является местом образования фактора, который усиливает действие инсулина [28]. Таким веществом является ФНО- α , повышенная экспрессия гена которого имеет место при ожирении как в адипозной ткани, так и в мышечной. И макрофаги, и адипоциты способны накапливать липиды и секретируют цитокины.

Выделяемые макрофагами воспалительные цитокины существенно меняют метаболическую и секреторную деятельность адипоцитов, что объясняет выраженные расстройства жирового обмена, сопровождающие воспаление жировой ткани. ФНО- α , накапливающийся в довольно больших концентрациях в ЖТ, паракринным путем действует на адипоциты и нарушает сигнальные пути инсулина. В результате нарушается тормозное влияние на липолиз. Из депонированных в адипоцитах триглицеридов освобождаются свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерол, уровень которых в крови существенно повышается. СЖК уменьшают усвоение глюкозы мышечными клетками и стимулируют печеночный глюконеогенез как через энзимную регуляцию, так и через поставку носителя энергии. Глицерол при этом служит субстратом для ускоренного глюконеогенеза. ИР адипоцитов влияет на гомеостаз глюкозы также опосредовано, путем вторичных изменений печени и мышц [29].

Кроме того, ФНО- α в ЖТ подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования СЖК и глюкозы, а также повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза [30]. В гепатоцитах ФНО- α угнетает экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот и повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот [30].

В результате нарушаются обменные процессы, активируется липолиз в адипоцитах, в крови повышается уровень СЖК, триглицеридов, наблюдается эктопическое накопление липидов в печени, мышцах, а также β -клетках. С другой стороны, изменение содержания адипокинов в жировой ткани на рецепторном и внутриклеточном уровне угнетает действие инсулина. Адипокины, особенно цитокины, влияют на инсулиновый сигнальный путь и меняют внутриклеточный каскад воспалительных киназ. На внутриклеточном уровне ВЖТ стимулирует секрецию цитокинов, окислительный стресс, активирует ферменты ЭР. В результате стимулируются JNK и IKK β /NF- κ B, играющие ключевую роль в развитии ИР. JNK реализует свое действие путем стимуляции фосфорилирования аминокислоты серина в молекуле IRS-1, инактивируя тем самым важнейший



внутриклеточный сигнальный путь инсулина. NF-κB, по видимому, обуславливает снижение чувствительности тканей к инсулину за счет усиления воспалительного процесса и за счет стимуляции экспрессии цитокинов. Совокупность перечисленных сдвигов обуславливает ИР. Однако ВЖТ приводит к развитию СД-2 также путем нарушения функционального состояния β-клеток и способствует прогрессированию снижения секреции инсулина.

Поэтому выявленное повышение концентрации ФНО-α может быть одним из факторов, способствующих, с одной стороны, сохранению инсулиновой резистентности при СД, а с другой, дальнейшему ухудшению секреторной функции β-клеточного аппарата поджелудочной железы. Подтверждением этому предположению могут служить данные о содержании иммунореактивного инсулина в сыворотке крови (табл. 1).

Выявленные взаимоотношения между уровнем грелина и инсулина в сыворотке крови у больных сахарным СД типа 2 отражают влияние центрального ожирения на состояние инсулиновой резистентности. Нарушения секреции гормонов жировой ткани у больных ГБ+ИР, а также в группе пациентов с ГБ+СД2Т+ДЛП характеризуются повышением концентрации ФНО-α при одновременном снижении уровня грелина, что сопровождается нарастанием ИР, выраженности хронического воспаления и последующим повышением риска развития сосудистых осложнений.

Результаты исследования свидетельствуют, что повышение веса тела тесно связано с прогрессированием основных компонентов МС (ГБ, ИР, ДЛП) и усугублением нарушений углеводного обмена. Установлена взаимосвязь между увеличением концентрации ФНО-α с избыточным весом тела и с увеличением показателей углеводного обмена (уровни глюкозы, индекс НОМА – IR) и липидного обмена (ТГ). Впервые получены данные о взаимосвязи содержания гормонов жировой ткани (ФНО-α и грелина) с массой тела и индексом массы тела у больных с ГБ+ИР, а также пациентов с ГБ+СД2Т+ДЛП, выявлено наличие адипоинсулярной обратной связи. Полученные данные показывают возможность участия данных гормонов в патогенезе развития ИР и атерогенезе.

ВЫВОДЫ

Гормоны жировой ткани оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на механизмы патогенетического развития СД 2 типа и последующих сосудистых осложнений. В этой связи у пациентов с ГБ и ожирением, с или без ДЛП и СД 2 типа, медикаментозное воздействие на угнетение секреции ФНО-α и восстановление (повышение) до нормальных значений секреции грелина, участвующих в повышении степени выраженности ИР и прогрессирования хронического воспаления, будут способствовать лучшей компенсации углеводного обмена при сахарном диабете и профилактике развития его сосудистых осложнений.

Продолжение исследований в этом направлении, изучение взаимосвязи факторов воспаления, гормонов жировой ткани и гормонов, синтезируемых в кишечнике, с со-

путствующими изменениями липидного и углеводного обмена, ассоциированных с избыточной массой тела, ДЛП и ИР, позволит детально изучить патогенез метаболических расстройств у пациентов с ожирением и другими проявлениями МС, точнее прогнозировать возрастание кардиоваскулярного риска и разработать своевременные профилактические мероприятия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зиммет И. Диабет и кардиоваскулярная медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды / И. Зиммет, Керр-Байлес, К. Уалдер // *Диабет і серце*. – 2009. – №1 (127). – С. 49–55.
2. Митченко Е.И. Новый взгляд на патологию, произрастающую на общей почве: диабет и сердечно-сосудистые заболевания (по материалам руководства по диагностике и лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, разработанного Европейским кардиологическим обществом (ESC) совместно с Европейской Ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) / Е.И. Митченко // *Український медичний часопис* – 2007. – №2 (58) III–IV. – С. 45–50.
3. Mathis D. Immunometabolism: an emerging frontier / D. Mathis, S. Shoelson // *Nature Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. – 11. – P. 81–93.
4. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 860–867.
5. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. – 116. – P. 1793–1801.
6. Ouchi N. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J.J. Lugus // *Nature Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 85–97.
7. Rook G.A. Infection, immunoregulation, and cancer / G.A. Rook, A. Dalgleish // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 240. – P. 141–159.
8. Leonard B.E. Inflammation, depression and dementia: are they connected? / B.E. Leonard // *Neurochem. Res.* – 2007. – Vol. 32. – P. 1749–1756.
9. Pradhan A.D. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A.D. Pradhan, J.E. Manson, N. Rifai // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 327–334.
10. Warren T.Y. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men / T.Y. Warren, B. Vaughn, S.P. Hooker // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – Vol. 42. – P. 879–885.
11. Gallagher E.J. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer / E.J. Gallagher, D. LeRoith // *Curr. Diab. Rep.* – 2010. – Vol. 10. – P. 93–100.
12. Bays H.E. «Sick fat», metabolic disease, and atherosclerosis / H.E. Bays // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. S26–S37.
13. Haffner S.M. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? / S.M. Haffner // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. S10–S16.
14. Whitmer R.A. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later / R.A. Whitmer // *Neurology*. 2008. – №71. – P. 1057–1064.
15. Lee H.M. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations / H.M. Lee, G.Y. Wang, E.W. Englander // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 185–190.
16. Ariyasu H. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans / H. Ariyasu, K. Takaya, T. Tagami // *J Clin Endocrin Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 4753–4758.
17. Higgins S.C. Ghrelin, the peripheral hunger hormone / S.C. Higgins, M. Gueorguiev, M. Korbonits // *Ann Med.* – 2007. – Vol. 39. – P. 116–136.
18. de Luis D.A. Changes of ghrelin and leptin in response to hypocal-



- oric diet in obese patients / *D.A. de Luis, M.G. Sagrado, R. Conde* // Nutrition. – 2008. – Vol. 24. – P. 162–166.
19. *Yada T.* Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential / *T. Yada, K. Dezaki, H. Sone* // Curr Diabetes Rev. – 2008. – Vol. 4. – P. 18–23.
20. *Gotsman I.* Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / *I. Gotsman, A. Stabholz, D. Planer* // IMAJ. – 2008. – Vol. 10. – P. 494–498.
21. *Grundy S.M.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association / *S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels S.R.* [et al.] // National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
22. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / *G. Mancina, G. De Backer, A. Dominiczak* [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 26. – №6. – P. 1105–1187.2007.
23. *Ланач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / *С.Н. Ланач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич* – К.: Морион, 2001. – 408 с.
24. *Kojima M.* Ghrelin: structure and function / *M. Kojima, K. Kangawa* // Physiological Reviews. – 2005. – Vol. 85. – P. 495–522.
25. *Williams D.L.* Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states / *D.L. Williams, D.E. Cummings* // Journal of Nutrition. – 2005. – Vol. 135. – P. 1320–1325.
26. *Yamauchi T.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity / *T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki* [et al.] // Nat Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 941–946.
27. *Hajer G.R.* Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / *G.R. Hajer, T.W. van Haften, F.L.J. Visseren* // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 2959–2971.
28. *Lumeng C.N.* Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization / *C.N. Lumeng, J.L. Bodzin, A.R. Saltiel* // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 175–184.
29. *Blueher M.* Role of muscle and fat tissue in the pathogenesis of type 2 diabetes / *M. Blueher, M. Stumvoll* // Dtsch Med Wochenschr. – 2006. – Vol. 131. – P. S231–S235.
30. *Ruan H.* Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance / *H. Ruan, P.D. Miles, C. M. Ladd* // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 3176–3188.

Сведения об авторах:

Школьник В.В., к. мед. н., ассистент каф. внутренней медицины №1 и клинической фармакологии ХНМУ.

Немцова В.Д., к. мед. н., ассистент каф. внутренней медицины №1 и клинической фармакологии ХНМУ.

Шапошникова Ю.Н., к. мед. н., доцент каф. внутренней медицины №1 и клинической фармакологии ХНМУ.

Адрес для переписки:

Школьник Вера Владиславовна. 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 49 А.

Тел.: (057) 373 90 18.

E-mail: shkolknik_v@rambler.ru

Поступила в редакцию 14.02.2012 г.