

СОСТОЯНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ МЕДИАТОРОВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Наталья Сергеевна ЮБИЦКАЯ¹, Елена Григорьевна ЛОБАНОВА¹, Сергей Павлович КАСЬЯНОВ²

¹Владивостокский филиал ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ МКВЛ
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

²Институт биологии моря ДВО РАН
690041, Владивосток, ул. Пальчевского, 17

Приводятся данные о состоянии эндотелиальных вазоактивных медиаторов у пациентов с метаболическим синдромом, анализируется их связь с инсулинорезистентностью. Согласно полученным данным, совокупность обменных нарушений, инсулинорезистентность, а также изменение концентрации арахидоновой кислоты ведут к функциональным изменениям эндотелия. Выявлен характер изменений регуляторных вазоактивных медиаторов при разных вариантах метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, тромбоксан B_2 , 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$, лейкотриен B_4 .

В научной литературе метаболический синдром (МС) чаще обсуждается с позиций риска таких широко распространенных заболеваний, как сахарный диабет 2 типа и атеросклероз. Для этих заболеваний характерно присутствие дисфункции эндотелий-зависимой системы [1]. Согласно данным литературы, о нарушении функционального состояния эндотелия можно судить по простагландиновому дисбалансу [1, 2].

К настоящему времени сделаны открытия, значительно пополнившие знания о высокоактивных липидных медиаторах – промежуточных продуктах метаболизма арахидоновой кислоты в сосудистой стенке. В эндотелиоцитах, активированных тромбоцитах и других клетках из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипаз освобождается арахидоновая кислота, которая является предшественником эйкозаноидов [3]. В эндотелиальных клетках арахидоновая кислота превращается во множество различных метаболитов по двум основным путям – липоксигеназному и циклооксигеназному. Основными продуктами липоксигеназного метаболического пути являются лейкотриены, тогда как простагландины, включающие простациклин, образующийся в эндотелии сосудов, и тромбоксан, который синтезируется тромбоцитами, – продукты циклооксигеназного пути [4]. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты синтезируется в основном тромбоксан A_2 , который оказывает выраженный сосудосуживающий эффект. В отличие от тромбоксана простациклин подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. В нормальных условиях выработка вазоконстрикторов и вазодилаторов находится в равновесии [2].

Роль эйкозаноидов при МС, их связь с уровнем инсулина мало изучена. В условиях инсулинорезистентности (ИР) страдает и извращается функция эндотелия сосудов – одного из главных органов-мишеней при ИР, секретирующего большое количество вазоактивных веществ [5]. Актуальным является изучение пусковых механизмов, детерминирующих метаболические нарушения при МС, установление участия регуляторных вазоактивных медиаторов в возникновении и прогрессировании МС.

Целью исследования было определение содержания регуляторных вазоактивных медиаторов в сыворотке крови и установление его взаимосвязи с глюкозо-инсулиновым гомеостазом у больных с метаболическим синдромом.

Материалы и методы

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.) участвовали 87 человек (35 мужчин, 52 женщины) в возрасте от 21 до 69 лет. Для диагностики МС использовали критерии, разработанные комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов [6]. С учетом наличия компонентов МС и изменений глюкозо-инсулинового гомеостаза были выделены следующие группы: 1-ю группу (контрольную) составили 24 человека, не имеющие компонентов МС, во 2-ю группу вошли 17 больных с МС с нормальным уровнем инсулина и индексом НОМА, 3-ю группу составил 21 человек с МС и диагностированной ИР, в 4-ю группу наблюдения включены 25 больных, имеющих осложнения МС в виде ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа.

Юбическая Н.С. – к.м.н., н.с. лаборатории восстановительного лечения, e-mail: natalia.yb@mail.ru

Лобанова Е.Г. – к.м.н., н.с. лаборатории биомедицинских исследований, e-mail: isachenko1@yandex.ru

Касьянов С.П. – к.б.н., н.с. лаборатории фармакологии, e-mail: serg724@yandex.ru

Исследование углеводного обмена включало определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина иммуноферментным методом (наборы фирмы «DRG-diagnostics», Германия). Инсулинорезистентность согласно критерию НОМА оценивали по формуле: $\text{НОМА} = (\text{Ин} \times \text{Гл}) / 22,5$, где Ин – содержание инсулина натощак (мкЕд/мл), Гл – содержание глюкозы натощак (ммоль/л). Уровень индекса НОМА $> 2,7$ считался повышенным.

Липидный спектр сыворотки крови определяли по содержанию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Рассчитывали содержание холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП).

О секреции тромбоксана A_2 и простациклина I_2 судили по уровню их стабильных метаболитов – тромбоксана B_2 и 6-кето-простогландина $F_{1\beta}$ соответственно. Для выделения эйкозаноидов сыворотки крови (6-кето-простогландин $F_{1\beta}$ (6-кето-ПГФ $_{1\beta}$), тромбоксан B_2 , лейкотриен B_4) использовали миниколонки (Minicolumns for

Sample Preparation, USA), количественный уровень определяли иммуноферментным методом (Amersham Biosciences UK, Biotrak EIA system, Великобритания).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения. Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах использовался критерий Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Формирование групп больных с МС проводили с учетом наличия ИР, клинических проявлений ишемической болезни сердца, сахарного диабета, так как МС является неоднородным состоянием как по количеству симптомов, так и по степени их выраженности [7]. Во всех группах наблюдения выявлены количественные различия, характеризующие степень выраженности МС (табл. 1). У пациентов групп наблюдения обнаружены увеличение по сравнению с контрольной группой

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с разными вариантами метаболического синдрома, $M \pm m$

Показатель	1 группа, n = 24	2 группа, n = 17	3 группа, n = 21	4 группа, n = 25
Возраст, годы	34,5 ± 2,1	48,5 ± 2,6**	48,5 ± 2,6**	56,2 ± 2,1**
САД, мм рт. ст.	106,8 ± 2,1	123,2 ± 3,1*	125,2 ± 3,1**	125,0 ± 4,4**
ДАД, мм рт. ст.	67,9 ± 1,3	77,9 ± 2,3	79,3 ± 2,3**	75,5 ± 2,5**
Масса тела, кг	57,9 ± 1,2	74,8 ± 2,6**	82,0 ± 3,0**	82,6 ± 2,9**
Индекс Кетле, у.е.	21,8 ± 0,4	28,0 ± 0,8**	29,7 ± 0,8**	29,8 ± 1,1**
ОТ/ОБ	0,73 ± 0,02	0,81 ± 0,02**	0,8 ± 0,01**	0,82 ± 0,01**
Содержание глюкозы, мкЕд/мл	4,4 ± 0,1	4,6 ± 0,3	5,5 ± 0,1**	5,7 ± 0,3**
Содержание инсулина, ммоль/л	8,4 ± 1,2	7,8 ± 0,5	14,9 ± 1,0**	14,9 ± 0,9**
ИР	1,9 ± 0,4	1,6 ± 0,1	3,7 ± 0,3**	4,4 ± 0,8**
Содержание мочевой кислоты, ммоль/л	232,3 ± 15,9	282,0 ± 13,8	295,8 ± 12,6**	348,6 ± 15,4**
Содержание ТГ, ммоль/л	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,2**	1,7 ± 0,3**
Содержание ОХС, ммоль/л	5,0 ± 0,4	5,9 ± 0,3	5,5 ± 0,3	5,6 ± 0,3
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,1*	1,3 ± 0,1*	1,1 ± 0,07**
Содержание ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,35 ± 0,02	0,41 ± 0,10*	0,7 ± 0,05**	0,69 ± 0,11**
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 0,4	4,2 ± 0,4	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,3

Примечание: здесь и в табл. 2 отличие от соответствующего показателя в группе контроля достоверно:

* – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

жирных кислот плазмы крови позволил установить, что у пациентов с МС и ИР наблюдается увеличение уровня арахидоновой кислоты, что, в свою очередь, приводит к изменению физико-химических свойств мембран клеток, биосинтетических процессов построения молекул простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов [8, 9]. Это объясняет рост у пациентов 3-й и 4-й групп уровней всех простагландинов, выработка которых тесно связана с содержанием арахидоновой кислоты [10]. Известно, что дисбаланс тромбоксана TXA_2 и простациклина PGI_2 (определяемый по содержанию их стабильных метаболитов — тромбоксана B_2 и 6-кето- $\text{PGF}_{1\beta}$ соответственно) говорит о нарушении функционального состояния эндотелия. Выявленные особенности содержания вазоактивных медиаторов при разных вариантах МС свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции у больных с МС независимо от наличия ИР. Следует отметить, что повышение уровня 6-кето- $\text{PGF}_{1\beta}$ является, вероятно, компенсаторной реакцией организма, предотвращающей катастрофические последствия резкого повышения секреции тромбоксана B_2 , поддерживающего гомеостаз при неосложненном МС. При инсулинорезистентности на фоне дисбаланса тромбоксана TXB_2 и 6-кето- $\text{PGF}_{1\beta}$ резко возрастал уровень лейкотриена B_4 — мощного фактора вазоконстрикции.

Изучаемые эйкозаноиды являются метаболитами арахидоновой кислоты, но имеют различные пути ферментативного синтеза (рис.). Обобщая представленные данные, можно сказать, что у пациентов с МС без ИР изменения касаются только содержания метаболитов окисления арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, а при наличии ИР дополнительно выявляется увеличение продуктов окисления арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. Следовательно, ИР при МС изменяет метаболические пути окисления арахидоновой кислоты в сторону дополнительного синтеза вазоконстрикторных эндотелиальных медиаторов.

Заключение

Совокупность обменных нарушений, а также изменения в концентрации и соотношении метаболитов арахидоновой кислоты ведут к функциональным перестройкам эндотелия при формировании МС. Выявленный характер изменений содержания регуляторных вазоактивных медиаторов при разных вариантах МС свидетельствует о присутствии эндотелиальной дисфункции при МС независимо от ИР. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции выше при наличии инсулинорезистентности. Увеличение концентрации 6-кето- $\text{PGF}_{1\beta}$ является компенсаторной реакцией организма, предотвращающей катастрофические последствия резкого повышения уровня тромбоксана B_2 . Показано, что одним из ре-

шающих факторов углубления патологии при уже увеличенных уровнях TXB_2 и 6-кето- $\text{PGF}_{1\beta}$ является возрастание концентрации в крови лейкотриена B_4 . Полученные данные свидетельствуют о сопряженности нарушений липидного обмена, глюкозо-инсулинового гомеостаза со степенью выраженности отклонения уровня эйкозаноидов, участвующих в том числе в формировании эндотелиальной дисфункции. Данное состояние может служить сигналом к развитию порочного круга, включающего ИР и комплекс метаболических изменений, и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Забаровская З.В., Шепелькевич А.П. Больше, чем надежный контроль гликемии: кардиоваскулярные преимущества препаратов сульфонилмочевины // Мед. новости. 2006. (3). 17–23.
Zabarovskaya Z.V., Shepelikevich A.P. More, than reliable checking glyceimia cardiovascular advantage preparation sulfonylureas // Med. novosti. 2006. (3). 17–23.
2. Taddes S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Nephrol. 2000. 13. (3). 205–210.
3. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Триада, 2005. 227 с.
Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnostics infringements of a hemostasis. M.; Tver: Triada, 2005. 227 p.
4. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 469 с.
Koolman J., Röhm K.-H. The demonstrative biochemistry. M.: Mir, 2000. 469 p.
5. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-М54 пресс-информ, 2007. 224 с.
The metabolic syndrome / Ed. G.E. Roytberg. M.: MED-M54 press-inform, 2007. 224 p.
6. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2007. (6). 1–26.
The diagnostics and treatment of the metabolic syndrome. The Russian recommendations. Cardiovascular therapy and preventive maintenance. Suppl. 2. 2007. (6). 1–26.
7. Balkau B. Epidemiology of the metabolic syndrome and the RISK study // Eur. Heart J. 2005. (7). D6–D9.
8. Novgorodtseva T.P., Ivanov Y.M., Karaman Y.K. et al. Blood plasma free fatty acids composition in metabolic syndrome patients // Eur. J. Natur. History. 2008. (1). 1: 97–98.
9. Новгородцева Т.П., Иванов Е.М., Антоныук М.В. и др. Состав неэстерифицированных жирных кислот у больных с метаболическим синдромом // Клинич. лаб. диагностика. 2008. (10). 38–40.

Novgorodtseva T.P., Ivanov Ye.M., Antonyuk M.V. et al. The composition of non-esterified fatty acids in patients with metabolic syndrome // Klinich. lab. diagnostika. 2008. (10). 38–40.

10. Ohkubo T, Jacob R, Rupp H. Swimming changes vascular fatty acid composition and prostanoid generation of rats // Am. J. Physiol. 1992. 262: R464–R471.

CONDITION OF THE VASOACTIVE MEDIATORS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Natalia Sergeevna YUBITSKAY¹, Elena Grigoryevna LOBANOVA¹, Sergey Pavlovich KASYANOV²

¹The Vladivostok department of the Far Eastern research center for physiology and respiratory pathology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment
690105, Vladivostok, Russkaya st., 73g

²Institute of Marine Biology Far East Division RAS
690041, Vladivostok, Palchevskii st., 17

Data on endothelial vasoactive mediators condition in patients with metabolic syndrome and their correlation with insulin resistance have been presented in the article. According to obtained data the complex of metabolic abnormalities, insulin resistance, as well as change in arachidonic acid concentration results in endothelium functional changes. Nature of regulatory vasoactive mediators changes at different variants of metabolic syndrome has been revealed.

Key words: metabolic syndrome, thromboxane B₂, 6-keto-prostaglandin F_{1β}, leukotriene B₄.

Yubitskay N.S. – candidate of medical sciences, research worker of laboratory of rehabilitative treatment,
e-mail: natalia.yb@mail.ru

Lobanova E.G. – candidate of medical sciences, research worker of laboratory of biomedicine research,
e-mail: isachenko1@yandex.ru

Kasyanov S.P. – candidate of biological sciences, research worker of laboratory of pharmacology,
e-mail: serg724@yandex.ru