

Оценка ЭИ по предложенному нами интегральному показателю  $K_{\text{ЭИ}}$  является более информативной по сравнению с определением этих показателей по отдельности и способствует своевременному назначению адекватной детоксикационной терапии, а также оценке ее эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Габриэлян В. И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело*. 1984; 3: 138–40.
2. Горячева Н. В., Булава Г. В., Ветошкин А. И., Годков М. А. Метод дифференцированного определения циркулирующих иммунных комплексов разных величин в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1997; 5: 77–8.
3. Грызунов Ю. А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01. В кн.: Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. кн. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998: 104–7.
4. Гринберг А. А., Грызунов Ю. А., Черныш Т. И., Добрецов Г. Е. О возможности ранней оценки эффективности энтеросорбции при распространенном перитоните. В кн.: Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. кн. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 1998: 296–9.
5. Денисова О. Е., Волкова И. А. Общая эффективная концентрация альбумина как метод оценки эндогенной интоксикации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; 9: 18–9.
6. Келина Н. Ю., Васильков В. Г., Безручко Н. В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза. *Вестник интенсивной терапии*. 1989; 9: 13–7.
7. Мороз В. В., Кравченко-Бережная Н. Р., Мецержков Г. Н. и др. Эффективная концентрация альбумина – маркер эндотоксемии при тяжелой механической травме. *Анестезиология и реаниматология*. 2000; 6: 7–10.
8. Вихриев Б. С., Бурмистров Р. М., ред. Ожоги: Руководство для врачей. Л.: Медицина; 1986.
9. Родман Г. В., Шалаева Т. И., Доброцов Г. Е., Коротаев А. Л. Концентрация и свойства альбумина в сыворотке крови и выпоте брюшной полости у больных перитонитом. *Вопросы медицинской химии*. 1995; 5: 407–16.
10. Родман Г. В., Коротаев А. П., Калинин Н. Л. Ранняя диагностика инфекционно-воспалительных осложнений и метаболического статуса у хирургических больных. *Медицинская картотека*. 2001; 12: 21–2.
11. Скуба Н. Д., Стрекаловский В. П., Устинова Т. С. и др. Термическая травма в сочетании с ожогами дыхательных путей. *Хирургия*. 2000; 11: 37–40.
12. Федоровский Н. М., Афанасьев А. И., Куренков Д. В. и др. Связывающая способность альбумина в оценке эндотоксемии и эффективности активных методов детоксикации. В кн.: Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. кн. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998: 315–20.

Поступила 24.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.127-005.8-06:616-008.91-074

О. В. Груздева<sup>1</sup>, О. Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, О. Е. Акбашева<sup>3</sup>, Е. И. Паличева<sup>1,2</sup>, Ю. А. Дылева<sup>1</sup>, Е. В. Белик<sup>1</sup>, Е. Г. Учасова<sup>1</sup>, В. Н. Каретникова<sup>1,2</sup>, В. В. Кашталап<sup>1</sup>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕПТИНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск

*Недостаточность сведений о характере изменения содержания лептина и его роли в формировании инсулинорезистентности при развитии острых коронарных событий определили целесообразность настоящего исследования. Обследованы больные с инфарктом миокарда при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа. Выявленная гиперлептинемия и ее взаимосвязь с базальной и постпрандиальной гипергликемией, гиперинсулинемией, повышением уровня С-пептида и свободных жирных кислот позволяют рассматривать лептин в качестве одного из важных звеньев в цепи нарушений углеводного и липидного обмена и дополнительного маркера развития инсулинорезистентности при инфаркте миокарда не только у пациентов с диабетическим анамнезом, но и у больных с и без указанной сопутствующей патологии. Результаты исследования могут явиться основой для новых диагностических и терапевтических тактик коррекции метаболических нарушений у больных с острой коронарно-осудистой патологией.*

**Ключевые слова:** лептин, инсулинорезистентность, инфаркт миокарда

*O.V. Gruzdeva, O.L. Barabash, O.Ye. Akbasheva, Ye.I. Palicheva, Yu.A. Dyleva, Ye.V. Belik, Ye.G. Utchaso, V.N. Karetnikova, V.V. Kashtalap*

### THE DETECTION OF LEPTIN AND METABOLIC MARKERS OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CARDIAC INFARCTION

*The shortage of data concerning the character of changes of leptin concentration and its role in formation of insulin resistance under development of acute coronary events determined the appropriateness of the present study. The cardiac infarction patients with and without diabetes type II were examined. The identified hyperleptinemia, its relationship with basal and post-prandial hyperglycemia and with increase of C-peptide concentration and free fatty acids made possible to consider leptin both as one of the important components in the series of carbohydrate and lipid metabolism disorders and the additional marker of development of insulin resistance under cardiac infarction. These study results can be applied to patients with diabetes anamnesis and to patients without this concomitant pathology. The study results can be used as a foundation for new diagnostic and therapy tactics of metabolic disorders correction in patients with acute coronary vascular pathology.*

**Key words:** leptin, insulin resistance, cardiac infarction

Наблюдаемый в последние десятилетия рост сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из самых частых причин смерти и инвалидизации населения, определяет актуальность и значимость поиска новых диагностических маркеров указанной патологии [1, 2]. В настоящее время подробно обсуждается роль лептина – адипокина, выполняющего важную роль в поддержании энергетического и метаболического гомеостаза в развитии ИМ и его осложнений. Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии ассоциаций между повышенным уровнем лептина и риском развития ишемической болезни сердца у мужчин [4]. Более того, высокий уровень лептина в плазме крови рассматривают как предиктор ИМ независимо от индекса массы тела [4].

В физиологических условиях лептин, продукт экспрессии "гена ожирения" (*obese gene* – ген *ob*), ограничивает рост жировой ткани, через гипоталамус подавляет аппетит и уменьшает потребление пищи [14]. Согласно данным литературы, источниками лептина являются адипоциты, плацента, костный мозг [14]. Недавно показано, что кардиомиоциты также способны экспрессировать лептин и его рецепторы, однако роль этого адипокина в гомеостазе кардиомиоцитов до конца не изучена.

Известно, что повышение концентрации лептина в крови тесно связано с развитием инсулинорезистентности (ИР), являющейся не только характерной чертой сахарного диабета (СД) 2-го типа, но и метаболическим фактором риска развития атеросклероза и ИМ [12]. Согласно данным M. Wallander и соавт. [12], высокий уровень лептина в сыворотке крови является не только предиктором повторных сердечно-сосудистых катастроф, но и достоверно предсказывает развитие нарушения толерантности к углеводам у больных с ИМ [13]. Одним из предполагаемых патофизиологических механизмов указанного феномена является способность лептина модулировать клеточную сигнализацию инсулина, углеводный, липидный метаболизм и энергетический обмен, что в итоге усиливает повреждение миокарда при ишемии [14]. Недостаточность сведений о характере изменения содержания лептина и его роли в формировании ИР при развитии острых коронарных событий определила целесообразность настоящего исследования.

Цель работы – оценить уровень лептина и метаболических маркеров ИР, а также их взаимосвязь у больных с ИМ при наличии и отсутствии СД 2-го типа в динамике госпитального периода.

**Материалы и методы.** Обследованы 135 больных с острым ИМ (70 мужчин и 65 женщин) в возрасте 59–69 лет. Сформированы 2 группы: 1-я группа состояла из 95 больных с острым ИМ, во 2-ю группу вошли 40 больных с ИМ и СД 2-го типа. Длительность СД 2-го типа составила в среднем  $6,4 \pm 1,5$  года. Контрольную группу составили 30 человек без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, наличию основных факторов риска ишемической болезни сердца, сопутствующих заболеваний, частоте развития клинических осложнений ИМ. В то же время в группе больных с ИМ и СД 2-го типа пациентов с избыточной массой тела было больше, чем в группе без диабетического анамнеза; средние значения индекса массы тела составили  $30,2 \pm 1,03$  и  $26,4 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,017$ ).

Диагноз острого ИМ устанавливался согласно рекомендациям ВНОК (2007). Критериями включения в исследова-

ние были наличие болевого синдрома, не купирующегося приемом нитроглицерина, признаков ишемии, элевация сегмента ST на ЭКГ, повышение содержания кардиоспецифических маркеров: креатинфосфокиназы МВ, тропонина Т. Показатели креатинфосфокиназы, тропонина Т в обеих группах значимо не различались. Критерии исключения пациентов из исследования: возраст более 75 лет и наличие лабораторных признаков острого воспаления.

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения; все лица, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. В 1-е и 12-е сутки после развития ИМ определяли концентрацию лептина, С-пептида и инсулина в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы Diagnostic Systems Laboratories (США). В эти же сроки оценивали концентрацию свободных жирных кислот (СЖК), глюкозы в сыворотке крови с использованием стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Кроме того, на 12-е сутки с момента развития ИМ у всех пациентов был определен постпрандиальный уровень гликемии, содержание инсулина и С-пептида через 2 ч после стандартного углеводного завтрака. Оценка ИР проводилась с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы в сыворотке крови натощак с вычислением индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).  $QUICKI = 1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$ , где  $I_0$  – базальная гликемия, мг/дл;  $G_0$  – базальная инсулинемия, мМЕ/мл [5]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых данных. Результаты представлены в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** В обеих группах пациентов как в 1-е сутки заболевания, так и на 12-е сутки госпитализации наблюдалось увеличение концентрации лептина по сравнению с показателями у здоровых лиц, причем в группе больных с ИМ и СД 2-го типа выявлены более высокие показатели концентрации лептина на протяжении всего госпитального периода наблюдения по сравнению с пациентами, не имеющими в анамнезе СД 2-го типа (табл. 1).

При анализе содержания традиционных маркеров ИР при ИМ у больных обеих групп в 1-е сутки было выявлено повышение содержания глюкозы в крови в 1,5 и 1,9 раза соответственно относительно показателей в контрольной группе (табл. 2). Повышение базального уровня глюкозы к 12-му дню сохранялось в обеих группах, но было более выражено у больных с диабетическим анамнезом. Оценка постпрандиального уровня глюкозы на 12-е сутки выявила, что у больных с ИМ и СД 2-го типа содержание глюкозы увеличивалось в 2,6 раза, в то время как у лиц без диабета снижалось относительно базального уровня глюкозы, но не достигало уровня гликемии у лиц контрольной группы.

В отличие от содержания глюкозы тощаковый уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови у пациентов обеих групп в 1-е и на 12-е сутки развития ИМ имел тенденцию к повышению, но достоверно не отличался от показателей в контрольной группе (см. табл. 2).

Более значимым являлось изменение постпрандиального уровня показателей на 12-е сутки. Так, постпрандиальный уровень инсулина как у больных с ИМ и СД 2-го типа, так и у пациентов с ИМ без СД 2-го типа повышался практически одинаково относительно показателей в контрольной группе и значений базального уровня. Несмотря на то что у больных с ИМ без СД 2-го типа изменения показателей углеводного обмена были менее выражены, чем у больных ИМ с СД 2-го типа, интегральный индекс ИР QUICKI у пациентов обеих групп достоверно отличался от контрольных значений. В контрольной группе значения индекса QUICKI

Для корреспонденции:

Грузова Ольга Викторовна, канд. мед. наук, зав. лаб. исследований гомеостаза отд. диагн. сердечно-сосудистых заболеваний  
Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый б-р, 6  
Телефон: 8(3842)64-05-53  
E-mail: gruzov@ardio.kem.ru

Таблица 1

Содержание лептина у больных с ИМ в динамике госпитального периода

| Параметр      | Контрольная группа (n = 30) | Пациенты без СД 2-го типа (n = 95) |              | Пациенты с СД 2-го типа (n = 40) |               |
|---------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------|----------------------------------|---------------|
|               |                             | 1-е сутки                          | 12-е сутки   | 1-е сутки                        | 12-е сутки    |
| Лептин, нг/мл | 7,98±0,15                   | 17,34±1,1 0*                       | 14,99±0,92** | 28,29±3,0 4*#                    | 21,27±2,25**# |

Примечание. Достоверные ( $p \leq 0,05$ ) различия показателей: \* – с показателями в контрольной группе; \*\* – с показателями на 12-е сутки; # – в исследуемых группах.

составили  $0,38 \pm 0,01$  и соответствовали нормальной тканевой чувствительности к инсулину. В группе больных с ИМ без СД 2-го типа значения индекса QUIСКИ были равны  $0,316 \pm 0,005$  и  $0,319 \pm 0,005$  в 1-е и на 12-е сутки соответственно, что оценивается как пограничные значения между выраженной и умеренной степени ИР. При ИМ, протекающем на фоне СД 2-го типа, значения индекса QUIСКИ  $0,296 \pm 0,009$  и  $0,300 \pm 0,005$ , по данным А. Katz и соавт. [5], соответствуют наличию выраженной степени тканевой ИР.

Анализ изменении содержания СЖК у больных с ИМ выявил значимые различия с группой здоровых лиц как в 1-е, так и на 12-е сутки заболевания (см. рисунок). Так, в 1-е сутки содержание СЖК у больных с ИМ без диабета и в сочетании с СД 2-го типа превышало показатели в контрольной группе в 7 и 11 раз соответственно. К 12-м суткам наблюдения их уровень снижался, но оставался в 3 и 4,7 раза выше контрольных значений, т. е. у больных с сочетанной патологией изменения имели наиболее выраженный характер в течение всего периода наблюдения.

При проведении корреляционного анализа у больных обеих групп выявлены прямые зависимости между уровнем лептина и уровнем СЖК ( $R = 0,38, p = 0,0001$  для пациентов, не имеющих в анамнезе СД 2-го типа, и  $R = 0,46, p = 0,01$  для пациентов с СД 2-го типа); уровнем лептина и базальным уровнем инсулина ( $R = 0,4, p = 0,0001$  для пациентов без СД 2-го типа и  $R = 0,52, p = 0,03$  для пациентов с СД 2-го типа). В группе больных с ИМ без СД 2-го типа обнаружены прямые зависимости между уровнем лептина и следующими показателями: постпрандиальным уровнем глюкозы ( $R = 0,25, p = 0,01$ ), базальным и постпрандиальным уровнем С-пептида ( $R = 0,34, p = 0,01$  и  $R = 0,23, p = 0,01$ ), а также отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией лептина и индексом QUIСКИ ( $R = -0,4, p = 0,023$ ). Для больных с ИМ и СД 2-го типа обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем лептина и постпрандиальным уровнем инсулина ( $R = 0,39, p = 0,025$ ). Для пациентов обеих групп обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией лептина и активностью КФК-МВ ( $R = -0,45, p = 0,001$  и  $R = -0,43, p = 0,02$ ).

Хорошо известно, что в кровотоке основным источником лептина, регулирующего аппетит, энергетический и липидный метаболизм, являются адипоциты. Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о повышенном уровне лептина в сыворотке крови в остром периоде у больных с ИМ и СД 2-го типа, имеющих избыточную массу тела, подтверждают это предположение. В то же время наличие повышенного уровня лептина в кровотоке у больных с ИМ, не имеющих СД 2-го типа и избыточной массы тела, может свидетельствовать об альтернативных источниках лептина.

Недавно установлено, что кардиомиоциты способны экспрессировать указанный адипокин, который, по-видимому, может участвовать в регуляции метаболизма в поврежденном ишемией миокарде. Так, по данным S. Fujitaki и соавт. [4], у больных с ИМ, имеющих высокие концентрации кардиоспецифических ферментов в крови, уровень лептина был снижен; в свою очередь у пациентов с повышенным уровнем лептина содержание кардиоспецифических ферментов, напротив, повышалось. В то же время вопрос о влиянии ишемии миокарда на экспрессию лептина в периферических тканях, в том числе в миокарде, остается наиболее дискуссионным. Согласно данным D. Purdham и соавт. [10], ишемия миокарда вызывает снижение экспрессии лептина, H. Matsui и соавт. [8], однако, экспериментально показали, что в условиях коронароокклюзии наблюдается повышенная экспрессия лептина и его рецепторов. При этом в качестве потенциальных индукторов синтеза адипокина рассматриваются вазоконстрикторные пептиды эндотелин-1 и ангиотензин II, вовлекающиеся в формирование эндотелиальной дисфункции, характерной для ИМ. Согласно экспериментальным данным, концентрация лептина в культуре кардиомиоцитов увеличивается при добавлении эндотелина-1 и ангиотензина II [11]. Обнаруженная нами высокая концентрация лептина в остром периоде ИМ, по-видимому, свидетельствует в пользу индуцирующего влияния ишемии на продукцию лептина как адипоцитами, так и кардиомиоцитами. По-видимому, лептин способствует ограничению зоны некроза и регенерации миокарда в остром и раннем восстановительном периодах заболевания. Выявленная нами отрицательная зависимость между уровнем сердечной фракции креатинкиназы и лептином подтверждает это предположение.

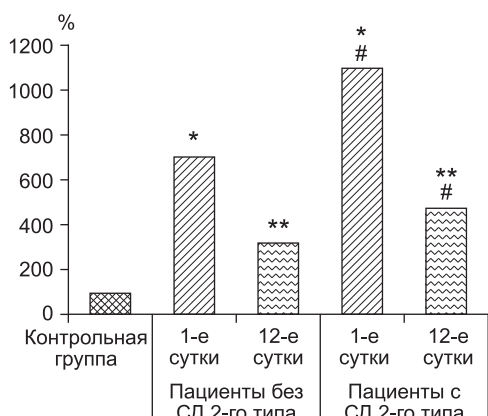
Известно, что энергетический гомеостаз кардиомиоцитов поддерживается процессами окисления жирных кислот и глюкозы. Окисление СЖК обеспечивает сердцу до 70% АТФ, остальные энергопотребности удовлетворяются за счет окисления глюкозы. Интенсивность поступления СЖК в клетки миокарда определяется активностью цАМФ-зависимой протеинкиназы и концентрацией СЖК в плазме. Продукты и метаболиты окисления жирных кислот (ацетил-КоА, НАДН · Н<sup>+</sup>, ФАДН<sub>2</sub>) в избытке являются естественными ингибиторами ферментов пируватдегидрогеназного комплекса аэробного окисления глюкозы, что ведет к уменьшению утилизации глюкозы миокардом [7, 9]. При ишемии основным метаболическим путем, обеспечивающим кардиомиоциты энергией, служит анаэробный гликолиз, поскольку окисление СЖК

Таблица 2

Маркеры ИР у больных с ИМ и здоровых лиц

| Параметр         | Контрольная группа (n = 30) | Пациенты без СД 2-го типа (n = 95) |             | Пациенты с СД 2-го типа (n = 40) |             |              |              |
|------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------|----------------------------------|-------------|--------------|--------------|
|                  |                             | 1-е сутки                          | 12-е сутки  |                                  | 1-е сутки   | 12-е сутки   |              |
|                  |                             |                                    | 8 ч         | 10 ч                             |             | 8 ч          | 10 ч         |
| Инсулин, мМЕ/мл  | 12,56±0,60                  | 14,79±0,68*                        | 15,68±0,85* | 35,89±3,74##                     | 14,77±2,02* | 15,20±1,39*  | 37,21±7,49## |
| С-пептид, нг/мл  | 1,19±0,01                   | 1,48±0,16*                         | 1,23±0,09** | 2,59±0,39##                      | 1,32±0,14*  | 1,67±0,12**# | 4,23±0,47##  |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,19±0,55                   | 7,92±0,31*                         | 7,82±0,25   | 6,51±0,33##                      | 9,99±0,66*# | 9,99±0,65#   | 11,23±0,57## |

Примечание. Достоверные ( $p \leq 0,05$ ) различия показателей: \* – с показателями в контрольной группе; \*\* – с показателями на 12-е сутки; # – в исследуемых группах; ## – базального и постпрандиального уровня.



Содержание СЖК у больных с ИМ в динамике госпитального периода.

\* – достоверные ( $p \leq 0,05$ ) различия показателей: с показателями в контрольной группе; \*\* – с показателями на 12-е сутки; # – в исследуемых группах.

сопряжено с более высоким потреблением кислорода и нарушение утилизации миокардом СЖК вследствие ишемии и некроза миокарда ведет к накоплению последних в крови [6]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о повышенном уровне СЖК в остром периоде ИМ; при этом наличие СД 2-го типа у больных с ИМ ассоциировалось с более выраженным повышением уровня СЖК в крови, что можно расценивать как результат нарушений метаболического и энергетического гомеостаза в клетках миокарда у этой категории больных, а уровень СЖК – как прогностический показатель, отражающий интенсивность этих нарушений.

В то же время в раннем восстановительном периоде ИМ уровень СЖК снижался, что, по-видимому, обусловлено интенсификацией процессов утилизации миокардом СЖК, необходимых для генерации АТФ. Предполагается, что лептин увеличивает окисление жирных кислот в ишемизированном миокарде [7, 9], что может, однако, действовать негативно на метаболизм и функциональную активность кардиомиоцитов. Во-первых, увеличение окисления жирных кислот действием лептина не зависит от изменения активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и сопровождается увеличением миокардиального потребления кислорода, возможно из-за возросшей активности митохондриальных белков UCP 3 – разобщителей дыхания и фосфорилирования, что вызывает снижение эффективности сокращения сердечной мышцы [3]. Во-вторых, увеличение скорости окисления жирных кислот в миокарде ингибирует окисление пирувата и усиливает продукцию лактата, который запускает обмен протонов на другие катионы, что приводит к внутриклеточной перегрузке  $Ca^{2+}$  и способствует усугублению ишемического повреждения сердца [3]. Кроме того, СЖК также дают разобщающий эффект, и повышение их концентрации приводит к увеличению потребности кардиомиоцитов в кислороде и уменьшению продукции АТФ, следовательно, и к уменьшению сократительной способности поврежденного миокарда. В-третьих, увеличение окисления жирных кислот идет параллельно с уменьшением инсулинстимулируемого окисления глюкозы, в том числе по пути гликолиза, что способствует повышению уровня глюкозы, инсулина и С-пептида и появлению ИР при развитии ИМ.

Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что изменение концентрации лептина может служить одним из пусковых звеньев механизмов развития ИР. Известно, что лептин участвует в регуляции чувствительности к инсулину независимо от изменения массы тела [12]. У трансгенных мышей, полностью лишенных белой жировой

ткани, а значит и способности продуцировать достаточное количество лептина, наблюдается широкий спектр метаболических нарушений, таких как дислипидемия, ИР и жировая инфильтрация печени. Трансплантация белой жировой ткани в физиологических количествах, а также применение лептина улучшали чувствительность к инсулину у этих мышей [14]. У животных с инсулинзависимым диабетом применение лептина сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови и нормализовало периферическую чувствительность к инсулину. Существует мнение, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [14]. В то же время существуют работы, показывающие, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина [11], что в итоге может служить пусковым механизмом при формировании гипергликемии и ИР при ИМ у больных даже при отсутствии диабетического анамнеза. Результаты наших исследований также выявили корреляционные зависимости между уровнем лептина и маркерами ИР при ИМ. Характер изменения показателей метаболизма при ИМ позволяет говорить о развитии ИР. Общепризнанными маркерами ИР являются содержание глюкозы, инсулина, С-пептида, в то же время, по данным литературы, более высокую информативность в сравнении с базальными (тощаковыми) имеют постпрандиальные уровни инсулина и С-пептида, особенно в тех случаях, когда нет явных признаков ИР. В настоящем исследовании ИР при ИМ проявлялась базальной гипергликемией в остром периоде и базальной и постпрандиальной гипергликемией в раннем восстановительном периоде заболевания независимо от наличия диабетического анамнеза или его отсутствия. Постпрандиальный уровень инсулина и С-пептида в обследуемых группах значительно превышал показатели у здоровых доноров, но незначительно различался в группах больных с ИМ и СД 2-го типа и без такового. Наличие ИР также подтверждалось снижением индекса QUICKI. При этом в случае сочетанной патологии у пациентов наблюдалась ИР выраженной степени тяжести, а при отсутствии диабета – умеренная ИР.

Не исключено также, что при развитии ИМ высокий уровень лептина способствует активации симпатико-адреналовой системы [14], которая в свою очередь стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, приводящие к избыточному поступлению СЖК в системный кровоток, в том числе и в порталную систему печени. Поступая в печень, СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования триацилглицеридов и атерогенных липопротеинов, а с другой – приводят к накоплению и других метаболитов липидного обмена (церамидов, диацилглицеридов), вызывающих нарушение пути передачи инсулинового сигнала, тем самым еще больше потенцируя ИР.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии патогенетических взаимосвязей между уровнем лептина и метаболических маркеров ИР при ИМ. По-видимому, лептин можно рассматривать в качестве дополнительного маркера развития ИР при ИМ и одного из важных звеньев в цепи нарушений углеводного и липидного обмена, которые сопровождают острые коронарные события. Указанное направление клинических исследований является перспективным, поскольку полученные данные могут лечь в основу новых диагностических и терапевтических тактик коррекции метаболических нарушений у больных с коронарно-сосудистой патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коронарная и сердечная недостаточность / Под ред. Р. С. Карпова. – Томск: STT, 2005.
2. Харченко В. И., Какорина Е. П., Корякин М. В. и др. // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 2. – С. 15–8.
3. Atkinson L. L., Fischer M. A., Lopaschuk G. D. // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 29 424–29 430.

4. Fujimaki S., Kanda T., Fujita K. et al. // J. Int. Med. Res. – 2001. – Vol. 29, N 2. – P. 13–108.
5. Katz A., Nambi S., Mather K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 2402–2410.
6. Lopaschuk G. D., Folmes C. D. L., Stanley W. C. // Circ. Res. – 2007. – Vol. 10. – P. 335–347.
7. Lopaschuk G. D., Ussher J. R., Folmes C. D. L. et al. // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90. – P. 207–258.
8. Matsui H., Motooka M., Koike H. et al. // Life Sci. – 2007. – Vol. 80. – P. 672–680.
9. Opie L. H., Knuuti J. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1637–1646.
10. Purdham D. M., Zou M. X., Rajapurohitam V., Karmazyn M. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 2877–2884.
11. Rajapurohitam V., Javadov S. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2006. – Vol. 41 (2). – P. 74–265.
12. Wallander M., Soderberg S., Norhammar A. // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25 (8). – P. 55–949.
13. Yan G. T., Xue H., Lin J. et al. // Circ. Res. – 2005. – Vol. 17 (9). – P. 2–530.
14. Yang R., Barouch L. A. // Circ. Res. – 2007. – Vol. 101. – P. 545–559.

Поступила 11.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.291-008.9-074

А. С. Шульга<sup>2</sup>, Е. В. Бутенко<sup>1</sup>, А. А. Александрова<sup>1</sup>, Л. В. Гутникова<sup>1</sup>, А. А. Рымашевский<sup>2</sup>, А. В. Шестопалов<sup>2</sup>, Т. П. Шкурят<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЕЙ ГРЕЛИНА, СОМАТОТРОПИНА, ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1, ИНСУЛИНА, ЛЕПТИНА, ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В МАТЕРИНСКОЙ И ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С НОРМОСОМИЕЙ И МАКРОСОМИЕЙ ПЛОДА

<sup>1</sup>НИИ биологии ЮФУ, Ростов-на-Дону; <sup>2</sup>кафедра общей и клинической биохимии № 2 ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России

*Обследованы женщины с физиологической беременностью: 40 женщин с нормосомией плода и 8 женщин с макросомией плода. Определяли уровни грелина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, лептина, инсулина, свободной фракции тироксина, тиреотропного гормона в материнской и пуповинной крови. В группе женщин с макросомией плода выявлялись изменения уровней гормонов, ответственных за регуляцию трофики, энергетического баланса и анаболических процессов материнского организма и плода.*

**Ключевые слова:** грелин, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, лептин, инсулин, тиреотропин, тироксин, макросомия плода

A.S. Shulga, Ye.V. Butenko, A.A. Aleksandrova, L.V. Gutnikova, A.A. Rymashevskiy, A.V. Shestopalov, T.P. Shkurat  
THE EVALUATION OF CHANGES IN CONCENTRATION OF GHRELIN, SOMATOTROPIN, INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1, INSULIN, LEPTIN AND THYROID HORMONES IN MOTHER AND UMBILICAL BLOOD IN CASE OF PHYSIOLOGIC PREGNANCY WITH NORMOSOMIA AND MACROSOMIA OF FETUS

*The sample of women with physiologic pregnancy consisting of 40 females with fetus normosomia and 8 females with fetus macrosomia were examined. The examination covered the evaluation of changes in concentration of ghrelin, somatotropin, insulin-like growth factor-1, insulin, leptin and thyroid hormones in mother and umbilical blood. In females with fetus macrosomia the changes in concentration of hormones regulating trophism, energy balance and anabolic processes in organisms of mother and fetus were detected.*

**Key words:** ghrelin, somatotropin, insulin-like growth factor-1, insulin, thyrotropin, thyroxin, fetus macrosomia

Одной из первостепенно значимых задач акушерско-гинекологической службы во всем мире является снижение рисков перинатальной заболеваемости и смертности [2, 5]. К группе высокого риска относятся беременные с регистрируемой макросомией плода, являющейся причиной неблагоприятного течения беременности и создающей трудности при родоразрешении [2, 7, 16, 27, 29]. При макросомии плода значительно возрастает риск материнских осложнений: встречаемость раннего токсикоза составляет 13,4–21%, отечного синдрома беременных – 20,3–28%, гестоза – 17,5–

21,7%, анемии – до 60,4% [10, 12–16, 21, 22, 26]. Интранатальный период нередко осложняется такими состояниями, как слабость родовой деятельности, клинически узкий таз вследствие увеличенных размеров ребенка, разрывы мягких тканей родовых путей, кровотечения [4, 9, 11, 18]. При макросомии плода отмечены довольно высокие показатели асфиксии (9,2–34,2%), родового травматизма (10,9–24%) [1, 6, 8, 22, 23]. У крупных детей в послеродовом периоде часто обнаруживаются изменения кислотно-основного, электролитного баланса, отклонения в неврологическом статусе, гипогликемические состояния [3, 24], в более старшем возрасте – поздние неврологические нарушения (преходящие нарушения мозгового кровообращения, эпилепсия) [26].

В связи с вышесказанным проблема крупного плода имеет важное медицинское и неразрывное с этим социальное значение. Учитывая актуальность данной тематики, мы предприняли попытку оценить характер отдельных гормональных

Для корреспонденции:

Шульга Александр Сергеевич, аспирант  
Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29  
Телефон: (8951)534-67-20  
E-mail: contrarius@yandex.ru