

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

Ю.Р. Тихомирова, К.Н. Конторщикова

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород, Россия

Abstract

The article presents the results of lipid markers and products of protein oxidativemodification measurement, that facilitate to identify patients with metabolic disorders risk factors. Investigated parameters may be used as markers for early diagnostics and treatment efficacy control.

Key words: lipid profile, free fatty acids, proteins oxidative modification

В статье представлены результаты исследования липидных показателей и продуктов окислительной модификации белков, позволяющие выявлять пациентов с факторами риска метаболических нарушений. Данные параметры могут рассматриваться как маркеры своевременной диагностики и контроля эффективности различных лечебных программ.

Ключевые слова: липидный профиль, свободные жирные кислоты, окислительная модификация белков

Метаболические нарушения, такие как, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, рассматриваются как основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По прогнозу экспертов частота ССЗ растет и, безусловно, является серьезной медицинской проблемой [6]. Стандартные диагностические подходы не всегда своевременно выявляют лиц с потенциальным риском прогрессирования данных патологических состояний. В связи с этим, актуальность исследования ранних маркеров метаболических нарушений (свободные жирные кислоты, фосфолипиды, свободный холестерин) и результат коррекции этих нарушений, не вызывает сомнений.

Материалы и методы

В основную анализируемую группу включено 267 пациентов с различными стадиями артериальной гипертонии и ожирением, средний возраст 52 года [41;58]. Стаж течения артериальной гипертонии (АГ) 6 [5;10] лет. В лечении данной группы были использованы стандартные методы терапии (статины, диуретики, ингибиторы АПФ) в условиях стационара.

Вторую группу (с озоновыми технологиями ОТ) составили 60 человек с метаболическим синдромом (МС), которым проводилось внутривенное введение 200 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 300-

400 мкг/л, через день 6–7 процедур на курс лечения.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых человек, не имеющих признаков МС и сопоставимых по возрастным и гендерным характеристикам с пациентами основной группы.

В плазме крови исследовали уровни триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот (СЖК), общего холестерина (о-ХС), свободного холестерина (с-ХС), фосфолипидов с использованием тест-систем DiaSys (Германия). Количество инсулина измеряли (DRG (Германия)) на иммуноферментном анализаторе SunriseTECAN (Австрия) для расчета НОМА-индекса (homeostasis model assessment) с целью выявления инсулинорезистентности тканей [4]. Наличие окислительного стресса определяли по уровню продуктов окислительной модификации белков [2]. Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ статистического анализа R 2.11.0 и Biostat. Результаты выражали в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводился корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Одним из ключевых звеньев в патогенетической цепочке МС является инсулинорезистентность. «Золотым стандартом» измерения ИР является эугликемический гиперинсулиновый клэмп-тест. Однако метод является трудоемким и дорогостоящим. Поэтому для оценки ИР предложены различные индексы, основанные на соотношении концентраций инсулина и глюкозы в плазме натощак. Для выявления нарушения чувствительности тканей к инсулину применяют НОМА-индекс (homeostasis model assessment) [4]. Расчет НОМА-индекса показал увеличение данного показателя у 80% обследованных больных ($6,28 \pm 0,68$), что подтверждает риск развития сосудистых и диабетических осложнений.

Таблица 1. Показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом при использовании стандартной схемы лечения и озоновых технологий (ОТ) ($M \pm m$)

Показатель	Группа с ОТ		Основная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НОМА-индекс, ммоль/л	$7,33 \pm 1,13$	$5,18 \pm 0,71^*$	$5,19 \pm 0,41$	$3,41 \pm 0,19^*$
ТГ, ммоль/л	$2,52 \pm 0,25$	$1,99 \pm 0,15^*$	$2,09 \pm 0,21$	$1,63 \pm 0,12^*$
о-ХС, ммоль/л	$7,23 \pm 0,35$	$5,84 \pm 0,50^*$	$6,45 \pm 0,32$	$5,49 \pm 0,39^*$
св-ХС, % от о-ХС	$51,39 \pm 2,62$	$39,21 \pm 1,56^*$	$50,12 \pm 2,37$	$39,07 \pm 2,31^*$
СЖК, ммоль/л	$0,81 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,04^*$	$0,78 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,03^*$

* – различия статистически значимые в группах до и после лечения ($p \leq 0,05$)

Не менее важное значение в развитии и прогрессировании МС имеет дислипидемия. Согласно полученным данным высокий уровень триглицеридов, как один из основных критериев МС, отмечен у 38,7% обследованных лиц и превышал значения здоровых людей контрольной группы в среднем на 67,3%. Изучение данного показателя в группе больных с МС после стандартного лечения выявило снижение содержания ТГ в сыворотке крови на 48%. По всей видимости, это связано с применением гиполипидемических препаратов в схеме лечения. После курса озонотерапии уровень ТГ изменился аналогичным образом, а именно отмечено снижение на 52% (табл. 1). Это может быть связано со способностью озона активировать кислородозависимые процессы, вследствие чего усиливается β -окисление жирных кислот и уменьшается содержание ТГ и холестерина [5].

В связи с тем, что гипертриглицеридемия была выявлена лишь у трети обследованных, был проведен поиск более чувствительного и универсального маркера дислипидемии. В наших исследованиях обнаружено, что при МС в 100% случаев уровень свободных жирных кислот был 2 раза выше, чем в контрольной группе ($0,40 \pm 0,04$). Таким образом, можно сделать вывод о высокой диагностической значимости данного показателя. После курса стандартной терапии наблюдалось снижение уровня СЖК на 18%. Согласно данным В.Б. Чазовой и И.Е. Мычки (2007) при стандартном лечении под воздействием статинов происходит снижение ИР тканей. Выявленное нами уменьшение СЖК возможно является результатом торможения процессов липолиза вследствие повышения чувствительности периферических тканей к инсулину.

Сопоставимые изменения уровня СЖК отмечены после курса озонотерапии. Продемонстрировано снижение данного параметра на 16% в сыворотке крови больных с МС. Описанные изменения, по всей видимости, связаны с активацией аэробных процессов под воздействием озона, и последующим окислением продуктов метаболизма СЖК. Данные соединения аккумулируются, в основном, в скелетных мышцах, миокарде и являются причиной нарушения инсулинзависимой утилизации глюкозы в этих тканях [8, 9]. Увеличение количества СЖК приводит к уменьшению связывания гепатоцитами инсулина, его деградации и развитию ИР [10, 11].

Учитывая важную роль холестерина в патогенезе атеросклеротических изменений, представляется целесообразным исследование его различных форм. Уровень свободного холестерина характеризует возможность элиминации избыточного ХС из тканей в печень.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с МС на фоне гиперхолестеринемии было выявлено значительное повышение уровня свободного ХС в 1,9 раза по сравнению со здоровыми лицами контрольной группой. Следует отметить, что уровень общего холестерина снижается как после стандартного лечения, так и после озонотерапии.

По всей видимости, накопление с-ХС в крови связано с ингибированием активности лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), участвующей в этерификации ХС и его обратной транспортировке в печень. Предполагаемое снижение активности ЛХАТ в условиях гипергликемии может быть вызвано гликозилированием апопротеина А (апоА), который является кофактором этого

фермента. Не менее существенную роль играет свободно-радикальное окисление белковой части ЛПВП (апоА), приводящее к ингибированию фермента и уменьшению обратного транспорта ХС из тканей в печень и накоплению его в крови. В связи с этим важным представляется исследование окислительных процессов, особенно оценка окислительной модификации белков (ОМБ). Отмечено достоверное увеличение продуктов ОМБ в группе больных с МС ($15,99 \pm 1,26$ ед.опт.пл./г белка) относительно контрольных значений ($14,16 \pm 0,08$ ед.опт.пл./г белка). При расчете корреляционных связей в контрольной группе отмечена обратная взаимосвязь между ТГ и основными продуктами окислительной модификации белков ($r = -0,408$, $p = 0,025$), что обусловлено конкуренцией за субстрат в условиях нормальной работы антиоксидантной системы. В группе больных с МС корреляционные связи между ТГ и продуктами ОМБ изменили характер – корреляция стала прямой ($r = 0,262$, $p = 0,035$), что вполне согласуется с патологическими изменениями, сопровождающими развитие и прогрессирование данного симптомокомплекса.

После проведения курса озонотерапии отмечается достоверное снижение исследуемого параметра, что связано со способностью озона стимулировать активацию антиоксидантной системы защиты [5]. После стандартной терапии отмечено незначительное снижение АОС. В связи с этим, можно сделать вывод о том, что применение медикаментозных препаратов не оказывает влияние на общий пул антиоксидантов, а вероятно даже отягощает работу АОС в связи с определенной токсической нагрузкой [3]. Стандартная терапия не приводила к уменьшению количества токсичных агентов перекисной дегградации белков.

Интенсификация свободнорадикальных процессов приводит к накоплению продуктов ОМБ и окисленных липопротеинов низкой плотности. Последние распознаются макрофагами как антигены и подвергаются эндоцитозу, инициируя иммунный ответ в интима сосудов. Дальнейшая деятельность макрофагов в субэндотелиальном пространстве приводит к стимуляции цитокинов, высвобождению матриксных металлопротеиназ и характеризует вялотекущий воспалительный процесс. В литературе такой вид воспаления называется «метаболическим», то есть триггерами этого процесса являются не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты метаболизма [1].

Выводы

Ранними и информативными маркерами осложнений, ассоциированных с метаболическими нарушениями, являются свободные жирные кислоты и свободный холестерин. Данные маркеры могут быть использованы в качестве критериев эффективности различных схем лечения, что, в свою очередь, может предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, фатальных последствий, улучшить качество жизни и продлить ее.

Список литературы

1. Васюкова О.В., Окороков П.А. Роль специфических шаперонов в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний // Проблемы эндокринологии. 2012. №4. С. 48-53.

2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов Г.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы медицинской химии. 1995. Т.41. №1. С. 24-26.
3. Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф., Конторщикова К.Н. Оценка роли биохимических показателей в диагностической картине метаболического синдрома с использованием дискриминантного анализа // Современные технологии в медицине. 2012. № 4. С. 85-88.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М. 2011. С. 220.
5. Конторщикова К.Н., Перетягин С.П. Закономерность формирования адаптационных механизмов организмов млекопитающих при системном воздействии низкими терапевтическими дозами озона. Диплом на открытие № А-387. 2006 г.
6. Мамедов М.Н., Ковригина М.Н., Тогузова З.А. Рациональный подход в лечении артериальной гипертензии у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями // Кардиология. 2013. №2. С. 85-90.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Роль статинов в лечении больных с метаболическим синдромом // Consilium medicum. 2007. Т.2. №1.
8. Barr E.L.M., Cameron A.J., Balkau B. et al. HOMA insulin sensitivity index and the risk of all-cause mortality and cardiovascular disease events // Diabetologia DOI 10.1007/s00125-009-1588-0
9. Cameron A.J. The metabolic syndrome: Validity and utility of clinical definition for cardiovascular disease and diabetes risk prediction // Maturitas. 2010. №65. P. 117-121.
10. Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2007. Vol. 10. №2. P.142 – 148.
11. Jialal I., Huet B.A., Kaur H. et al. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. №4. P. 900-904.