



**А.А. КУРШАКОВ, Л.И. АНЧИКОВА, Р.Г. САЙФУТДИНОВ,
И.Х. ВАЛЕЕВА, Л.Н. КУРШАКОВА**

Казанская государственная медицинская академия
Казанский государственный медицинский университет

Эндотелиальная дисфункция на ранней стадии метаболического синдрома

Куршаков Андрей Анатольевич

соискатель кафедры терапии Казанской государственной медицинской академии
420073, г. Казань, ул. Волочаевская, д. 8, кв. 76, e-mail: kurshan@list.ru

На ранней стадии метаболического синдрома у 176 мужчин выявлены инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, активация перекисного окисления липидов. При избытке массы тела у пациентов отмечено увеличение уровня нитрит-иона в сыворотке крови, что имеет компенсаторный характер и направлено на ограничение воспаления и повреждения сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, сосудистый эндотелий.

A.A. KURSHAKOV, L.I. ANCHIKOVA, R.G. SAIFUTDINOV, I.H. VALEEVA, L.N. KURSHAKOVA

Kazan State Medical Academy
Kazan State Medical University

Endothelial dysfunction in the early stages of metabolic syndrome

In the early stages of metabolic syndrome at 176 men identified insulinresistance, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, activation of lipid peroxidation. In excess of body weight in patients seen to increase the level of nitrite ion in the blood serum, which is compensatory nature and aimed at limiting inflammation and damage of vascular endothelium.

Keywords: metabolic syndrome, insulinresistance, vascular endothelium.

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) обусловлена его высокой распространенностью, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Частота МС в общей популяции составляет 10-24% взрослого населения, в старших возрастных группах — до 40% [1]. Длительное время МС протекает без явной клинической симптоматики, развивается и прогрессирует постепенно. Диагностика МС на начальной стадии развития имеет большое клиническое значение, поскольку это состояние, с одной стороны, принципиально обратимо, а с другой — лежит в основе патогенеза не только сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), но и артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), то есть заболеваний, которые в настоящее время являются основными причинами смертности [2].

В соответствии с существующими на сегодняшний день представлениями имеются два основных этиологических фактора развития МС: ожирение абдоминального типа и инсулинорезистентность (ИР) [1, 3]. ИР и сопутствующая гиперинсулинемия (ГИ) оказывают как прямое, так и опосредованное атерогенное воздействие на стенки сосудов, способствуют развитию дислипидемии, ряда гормональных, метаболических, прокоагулянтных и провоспалительных нарушений, активации симпатoadrenalовой системы, то есть лежат в основе практически всех составляющих МС (4, 5). Дисфункция эндотелия характерна для многих больных МС и является маркером метаболических и сосудистых нарушений [6]. Дисфункция эндотелия, развивающаяся в условиях ИР, сопровождается изменением его способности к нормальному образованию одного из основных



Таблица 1.
Антропометрические параметры в клинических группах ($M \pm m$)

Группы	Масса тела (кг)	ИМТ (кг/м ²)	ОТ (см)	ОТ/ОБ (усл. ед)
1-я (n=40)	70,66 ± 1,16	23,18 ± 0,25	83,48 ± 1,17	0,91 ± 0,01
2-я (n=60)	84,72 ± 0,92*	27,40 ± 0,22*	95,77 ± 0,77*	0,98 ± 0,01*
3-я (n=40)	96,85 ± 1,37*	32,09 ± 0,27*	106,65 ± 0,98*	0,98 ± 0,01*
4-я (n=36)	113,39 ± 1,96*	37,10 ± 0,31*	116,14 ± 1,46*	1,00 ± 0,01*

* $p < 0,05$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой

Таблица 2.
Показатели уровня глюкозы, инсулина и индекса НОМА– IR

Группы больных Показатель	Группа 1 ИМТ < 25 кг/м ² n=40	Группа 2 ИМТ 25-29,9 кг/м ² ; n=60	Группа 3 ИМТ 30-34,9 кг/м ² ; n=40	Группа 4 ИМТ > 35 кг/м ² ; n=36
Базальная гликемия (ммоль/л)	4,84 ± 0,06	5,27 ± 0,13*	5,26 ± 0,19*	5,60 ± 0,18*
Постприандиальная гликемия (ммоль/л)	5,46 ± 0,13	6,06 ± 0,23*	6,70 ± 0,34*	6,70 ± 0,30*
Базальная инсулинемия (мкед/мл)	10,14 ± 0,90	16,05 ± 1,37*	17,35 ± 1,46*	27,01 ± 2,25*
Постприандиальная инсулинемия (мкед/мл)	21,61 ± 2,14	49,05 ± 5,63*	66,19 ± 8,29*	108,88 ± 18,58*
Индекс НОМА– IR (усл. ед.)	2,21 ± 0,21	3,85 ± 0,36*	4,08 ± 0,38*	6,78 ± 0,61*

* $p < 0,05$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой 1

Таблица 3.
Показатели липидного профиля в сыворотке крови

Группы больных Показатель	Группа 1 ИМТ < 25 кг/м ² n=40	Группа 2 ИМТ 25-29,9 кг/м ² ; n=60	Группа 3 ИМТ 30-34,9 кг/м ² ; n=40	Группа 4 ИМТ > 35 кг/м ² n=36
Общий холестерин (ммоль/л)	5,13 ± 0,16	5,98 ± 0,14*	6,14 ± 0,22*	6,94 ± 0,62*
Триглицериды (ммоль/л)	1,31 ± 0,09	2,50 ± 0,24*	3,02 ± 0,47*	2,97 ± 0,23*
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,61 ± 0,11	5,12 ± 0,69*	5,33 ± 0,35*	5,07 ± 0,28*
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,63 ± 0,10	1,52 ± 0,06	1,39 ± 0,08*	1,24 ± 0,08*
Коэффициент атерогенности (усл. ед.)	2,45 ± 0,16	3,30 ± 0,21*	3,86 ± 0,02*	5,22 ± 0,50*

* $p < 0,05$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой 1



Таблица 4.

Показатели перекисного окисления липидов, нитрит-иона и фактора некроза опухолей-α

Группы больных Показатель	Группа 1 ИМТ<25кг/м2 n=40	Группа 2 ИМТ 25-29,9 кг/м2; n=60	Группа 3 ИМТ 30-34,9 кг/м2, n =40	Группа 4 ИМТ>35кг/м2 n =36
Гидроперекиси липидов (нмоль/мл)	4,43 ± 0,33	6,47 ± 0,38*	7,14 ± 0,63*	7,38 ± 0,58*
Малоновый диальдегид (мкМ/мл)	1,79 ± 0,11	2,34 ± 0,20*	2,33 ± 0,19*	2,88 ± 0,27*
Нитрит-ион (мкМ/л)	30,12 ± 3,87	50,05 ± 5,61*	30,39 ± 2,25	28,37 ± 2,36
Фактор некроза опухолей-α (нг/мл)	11,50 ± 1,45	26,16 ± 5,36*	29,27 ± 4,88*	35,12 ± 7,14*

* p<0,05 - достоверное различие по сравнению с контрольной группой 1

вазодилатирующих соединений, каковым является оксид азота. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение в крови веществ, образующихся в эндотелии [7], в том числе оксида азота (NO), определяемого в сыворотке крови по уровню его стабильных метаболитов. Почти любое повреждение эндотелия сопровождается нарушением синтеза NO либо его биодоступности. Косвенной оценкой состояния эндотелия служит также исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий. К ним, медиаторам повреждения эндотелия, в частности, относятся гиперхолестеринемия и цитокины, в том числе фактор некроза опухолей-α (TNF-α). По данным ряда авторов, выявляемая дисфункция эндотелия при ряде заболеваний (атеросклероз, ИБС, АГ, СД) сопровождается снижением уровня NO [7, 8]. А.М. Мкртумян и соавторы (2008) у 20 пациентов с МС в крови выявили повышенный базальный уровень метаболитов NO. Авторы отметили, что умеренно повышенный уровень метаболитов NO может носить компенсаторный характер и способствовать улучшению тканевой перфузии. Однако избыток NO — это токсический фактор, гиперпродукция его в конечном счете повреждает эндотелий [7].

Цель данного исследования — изучить углеводный и липидный обмен, перекисное окисление липидов и эндотелиальную дисфункцию на ранней стадии развития метаболического синдрома.

Материалы и методы

В исследование включены 176 мужчин — работников локомотивных бригад (машинисты локомотивов и их помощники) Казанского отделения ГЖД ОАО «РЖД» в возрасте от 23 до 57 лет. По величине ИМТ они были распределены на 4 группы: 1-я контрольная группа — 40 человек с нормальной массой тела, средний возраст — 40,50 ± 1,72 лет; 2-я группа включала 60 мужчин с избытком массы тела, средний возраст — 43,33 ± 1,08 лет; 3-я группа — 40 человек — с ожирением I степени, средний возраст — 44,53 ± 1,35 лет; 4-я группа — 36 человек — с ожирением II степени, средний возраст — 41,69 ± 1,76 лет. Проводился сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей: окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ, подсчет индекса массы тела (ИМТ). Исследовался липидный спектр крови на биохимическом анализаторе EXPRESS

PLUS «Ciba Corning» (США), пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с определением уровней глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и через 2 часа после приема глюкозы глюкозооксидазным и иммуноферментным методами с использованием реактивов фирмы Diagnostic System Laboratories, USA. Эндогенную продукцию оксида азота (NO) оценивали по его метаболиту нитрит-иону (NO²⁻) в реакции Грисса по методике П.П. Голикова [7]. Уровень фактора некроза опухоли (FNO-α) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «Diagnostic System Laboratories», USA. Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню гидроперекисей липидов (ГП) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Уровень содержания гидроперекисей липидов определяли по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мешкорудной, содержание малонового диальдегида — по методу В.Б. Гаврилова и др. [10]. Нарушение углеводного обмена выявляли по диагностическим критериям ВОЗ 1999 года. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по общепринятому индексу HOMA-IR [11]. МС диагностировали по критериям Международной федерации диабета (IDF) от 2005 года.

Статистическая обработка результатов исследования проведена общепринятыми методами вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), ошибки средней арифметической величины (m). Сравнение средних значений количественных показателей осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Статистический анализ проводили с использованием средств пакета Microsoft Office Excel 2007, программы Biostatistika.

Результаты и их обсуждение

Специфика работы машинистов локомотива и их помощников сопряжена с большим количеством факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. К ним относятся хроническое психоэмоциональное напряжение, нарушение сна и бодрствования, гиподинамия, несбалансированное питание, курение. Все эти факторы непосредственно способствуют возникновению у них ожирения с последующей ГИ, ИР и развитием полной формы метаболического синдрома. Поэтому особенно актуальна диагностика данной патологии у работников, связанных с движением транспорта, на доклинической стадии,



что позволит предупредить развитие сердечно-сосудистых катастроф на рабочем месте. Антропометрические параметры обследуемых лиц представлены в таблице 1. Во всех группах имелось достоверное увеличение величин ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ по сравнению с контролем. С увеличением величины ИМТ возрастало значение ОТ и ОТ/ОБ. Абдоминальное ожирение ($ОТ \geq 94$ см, $ОТ/ОБ > 0,9$) при избытке массы тела выявлялось в 65% случаев.

Уровень базальной гликемии находился в пределах нормативных показателей во 2-й и в 3-й группе. У лиц с ожирением II степени его величина составила $5,60 \pm 0,18$ ммоль/л ($p > 0,05$) в сравнении с контрольной группой ($4,84 \pm 0,06$ ммоль/л). Показатели гликемии через 2 часа на фоне ПТТГ во всех группах выше величины контрольной группы ($5,46 \pm 0,13$ ммоль/л) (табл. 2). Установлено, что базальная инсулинемия во всех группах выше контрольного значения ($10,14 \pm 0,90$ мкЕд/мл), и она прогрессивно нарастала с увеличением степени АО. Так, у пациентов 2-й группы ее уровень составил $16,05 \pm 1,37$ мкЕд/мл ($p < 0,05$), у 4-й группы — $27,01 \pm 2,25$ мкЕд/мл ($p < 0,05$). Уровень постпрандиальной инсулинемии во всех группах также был выше контроля и прогрессивно нарастал с увеличением степени ожирения. Так, у пациентов 1-й группы он был $49,05 \pm 5,63$ мкЕд/мл ($p < 0,05$), 4-й группы — $108,88 \pm 18,58$ мкЕд/мл ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля — $21,61 \pm 2,14$ мкЕд/мл. Индекс HOMA-IR превышал контрольные величины во всех группах. Так, во 2-й группе — $3,85 \pm 0,36$ усл. ед. ($p < 0,05$) и был наивысшим в 4-й группе — $6,78 \pm 0,61$ усл. ед. ($p < 0,05$), в контрольной группе — $2,21 \pm 0,21$ усл. ед.

Имеющаяся гиперинсулинемия рассматривается компенсаторной реакцией для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы, но вместе с тем она способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений [6]. Показатели липидного профиля в сыворотке крови в клинических группах представлены в таблице 3.

Повышение величины общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП отмечено во всех исследуемых группах, кроме контрольной, с нарастанием их величин в зависимости от степени ожирения. Содержание ЛПВП снижено лишь в 4-й группе — $1,24 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой — $1,63 \pm 0,10$ ммоль/л.

Содержание гидроперекисей и МДА в сыворотке крови позволяет оценить уровень окислительного стресса у обследуемых лиц. Выявлена активация ПОЛ, характеризующаяся следующим: уровень ГП был повышен во всех группах, и их количество увеличивалось с нарастанием степени абдоминального ожирения. Так, уровень ГП во 2-й группе — $6,47 \pm 0,38$ нмоль/л ($p < 0,05$), наиболее высоким был в 4-й группе — $7,38 \pm 0,58$ нмоль/л ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой $4,43 \pm 0,33$ нмоль/л. Содержание МДА имело аналогичную тенденцию. Наибольшее содержание МДА зафиксировано в 4-й группе при максимальном ИМТ с наибольшей величиной ОТ и соответствовало $2,88 \pm 0,27$ мкМ/л ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой — $1,79 \pm 0,11$ мкМ/л.

Таким образом, результаты исследований показывают, что на ранней стадии МС у пациентов наблюдается увеличение уровня гидроперекисей липидов и малонового диальдегида, что свидетельствует об активации у них свободнорадикального окисления липидов.

NO — нестабильное, короткоживущее соединение. Определение конечных метаболитов оксида азота — нитрит-иона в сыворотке крови позволяет косвенно судить о продукции NO в организме. Повышенный уровень нитрит-иона в сыворотке крови выявлялся во 2-й группе (при избыточной массе тела) и составил $50,05 \pm 5,61$ мкмоль/л ($p < 0,05$), в контрольной

группе — $30,12 \pm 3,87$ мкмоль/л. При нарастании ожирения величина нитрит-иона снижалась. Можно предположить, что увеличение нитрит-иона в крови является компенсаторной реакцией эндотелиоцитов в ответ на токсическое воздействие свободных радикалов. В последующем компенсаторные возможности истощаются.

Для выяснения роли NO при избыточной массе тела проведено исследование содержания FNO-α в сыворотке крови пациентов. Показано его повышение во всех группах больных с ожирением, причем эта величина нарастала с увеличением степени ожирения: во 2-й группе — $26,16 \pm 5,36$ нг/мл ($p < 0,05$), в 4-й группе — $35,12 \pm 7,14$ нг/мл ($p < 0,05$), в контрольной группе — $11,5 \pm 1,45$ нг/мл. Продукция NO на ранней стадии МС у больных увеличивается, по-видимому, и под действием провоспалительных цитокинов, прежде всего FNO-α. Это носит компенсаторный, защитный характер и направлено на ограничение воспаления и повреждения сосудистого эндотелия.

Таким образом, на ранней стадии развития метаболического синдрома выявляются признаки дисфункции эндотелия, обусловленные гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, повышением уровней первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, увеличением содержания метаболитов NO и фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метаболический синдром. Под ред. Чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
2. Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E., et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 403-414.
3. Rexrode K., Buring J., Manson J. Abdominal adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 1047-1056.
4. Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22 (6): 423-436.
5. Haffner S.M. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 61 (Suppl. 1): 9-16.
6. Яковлев В.М., Ягода А.В. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий. Ставрополь, 2008. 208 с.
7. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. - М: ИД Медпрактика - М, 2004. 180 с.
8. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1149-1160.
9. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Ожирение и метаболизм 2008; 1 (14): 18-22.
10. Валеева И.Х., Ибрагимова М.Я., Жданов Р.И., Халикова А.Р. Методы определения содержания продуктов перекисного окисления липидов в биологическом материале: Учебно-методическое пособие. Казань: Изд-во Казанск. Гос. ун-та, 2008. 26 с.
11. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care* 2004; 27: 1487-1495