

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН

Рухаткина Л.А., Бондарева З.Г., Антонов А.Р.

Новосибирская государственная медицинская академия

### Резюме

У 214 мужчин с артериальной гипертензией, разделенных на группы по принципу суммирования метаболических расстройств, и у 45 здоровых лиц исследовали окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов (ОМ ПМЛ) по данным хемилюминесцентного (ХЛ) анализа и провели поиск взаимосвязей его параметров с инсулин-глюкозными параметрами. Полученные показатели отражают прогрессирующее нелинейное усиление ОМ ПМЛ по мере кластеризации метаболического синдрома. Выделены этапы изменений функционального состояния гранулоцитов и дана их характеристика. Выявлены различные варианты корреляционных связей инсулин-глюкозных параметров с индексами хемилюминесценции в зависимости от выраженности метаболических расстройств у больных артериальной гипертензией. Полученные данные постулируют иницирующую прооксидантную роль гиперинсулинемии, реализуемую через усиление ОМ ПМЛ уже на ранних этапах формирования метаболического синдрома у мужчин.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов, хемилюминесцентный анализ.

Кардиоваскулярные (артериальная гипертензия, АГ) и метаболические (абдоминальное ожирение, дислипотеидемия, нарушения углеводного обмена) расстройства объединены в метаболический синдром (МС) на основе их общего проявления – инсулинорезистентности/гиперинсулинемии (ИР/ГИ). Исследования последних лет свидетельствуют, что МС является прогрессирующим состоянием, поскольку суммирование основных компонентов кластера приводит к нарастанию базальной и постнагрузочной гиперинсулинемии с изменением структуры инсулинового ответа [1]. Срыв компенсаторных возможностей  $\beta$ -клеток определяет появление гипергликемии, завершающей формирование «полной» клинической картины метаболического синдрома. Доказана тесная связь гиперинсулинемии с иницированием и ускорением атерогенеза [2].

Высокая атерогенность МС акцентирует принципиальную роль механизмов повреждения эндотелия, определяющих дестабилизацию атеросклеротической бляшки. К ключевым механизмам оксидативного стресса, приводящим к дисфункции эндотелия, относится активация окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов (ОМ ПМЛ), как одного из главных источников реактивных метаболитов кислорода (РМК) в сосудистом русле [3, 4].

При существующих противоречиях в оценке активации полиморфноядерных лейкоцитов при АГ [5, 6], сахарном диабете [7, 8] и ожирении [9-10] не было предпринято попыток оценить ОМ ПМЛ при суммировании различных метаболических отклонений в кластере МС. Практически отсутствуют данные о связях параметров ОМ ПМЛ и ИР/ГИ при каких-ли-

бо компонентах метаболического синдрома. Кроме того, в проведенных исследованиях в группы больных включали лиц разного пола, хотя имеются данные о более выраженных проявлениях оксидативного стресса у мужчин [11].

Целью нашего исследования был анализ параметров ОМ ПМЛ по данным хемилюминесцентного анализа и поиск их взаимосвязей с ИР/ГИ на этапах формирования сердечно-сосудистого метаболического синдрома у мужчин.

### Материал и методы

Обследовано 259 мужчин, из них 214 больных АГ и 45 здоровых; последние составили группу 1 (контрольную). Больных АГ разделили на группы по принципу суммирования компонентов МС. Группу 2 составили 51 мужчина с АГ и ИМТ не более 26,9 кг/м<sup>2</sup>, группу 3 – 42 больных АГ с избытком массы тела (ИМТ > 27, но менее 30 кг/м<sup>2</sup>), группу 4 – 63 больных АГ с абдоминальным ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>). В группу 5 включены 58 больных АГ с абдоминальным ожирением и манифестной гипергликемией. Итак, мужчины групп 2-5 имели АГ, в группах 3-5 отмечен избыток массы тела вплоть до ожирения. У пациентов групп 2-4 была нормогликемия, в группе 5 – нарушения углеводного обмена (табл. 1). Абдоминальный тип ожирения оценивали по окружности талии. Из анализа были исключены лица, у которых комплекс анамнестических, клинических и лабораторных данных выявил признаки воспалительного процесса.

Инсулинемию натощак определяли иммуноферментным автоматизированным методом ELISA с помощью наборов Boehringer Mannheim Immuno-diag-

postics. Глюкозу капиллярной крови определяли на аппарате «Экзан». ОМ ПМЛ оценивали методом хемилюминесценции *in vitro* при контакте с люминофором (использовали препарат люминола, «Serva», США); реактивные метаболиты кислорода крови испускают кванты света, улавливаемые биохемилюминетром («Биоавтоматика») и переводимые им в электрические сигналы [4, 7-10]. Рассчитывали показатели хемилюминесценции, спонтанной (sp-ХЛ) и индуцированной зимозаном (ind-ХЛ): индексы свечения (I max и I Sum/T), время достижения максимума свечения (T max), индекс стимуляции (IS), равный отношению суммарных индексов свечения – I Sum/T ind к I Sum/T sp.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на основе программ STATISTICA (версия 6.0). Определяли базовые статистики; различия двух средних арифметических оценивали по t-критерию Стьюдента; достоверность всех указанных корреляционных связей оценена при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В группах больных АГ с нормальной толерантностью к глюкозе выявлено повышение референтных базальных уровней гликемии в сравнении со здоровыми, достоверное в группах 2 и 4 (табл.2). Параметры инсулинемии у мужчин с АГ даже с нормальной массой тела ( $14,70 \pm 1,24$  мкед/мл) превышали контрольные ( $9,88 \pm 0,34$ ;  $p = 0,031$ ) более, чем на 2y ( $y = 1,7$ ), подтверждая наличие гиперинсулинемии. Группируясь около 6 усл.ед. как показателя ИР [12], значения индекса глюкоза/инсулин в группах 2-4 снижались, по мере возрастания избытка массы тела, и были минимальны в группе 4 ( $5,82 \pm 0,47$ ) – при наиболее высоких ИМТ и окружности талии. Снижение индекса в группе 5 отражало, вероятно, некоторую степень относительной инсулиновой недостаточности на момент манифестации нарушений углеводного обмена.

Присоединение к АГ метаболических отклонений сопровождалось достоверным изменением параметров sp-ХЛ. С появлением избытка массы тела и ожирения (группы 3 и 4) число гранулоцитов достоверно увеличивалось (табл. 2), тогда как у больных с нарушениями углеводного обмена отмечалась лишь аналогичная тенденция. Одновременно достоверно возрастал I max sp во всех группах больных АГ с ИМТ  $> 27$  кг/м<sup>2</sup> с максимальными значениями в группе 3, отличаясь от здоровых в 2,0 раза ( $p = 0,014$ ). В группах 4 и 5 параметры I max превышали контрольные в 1,4 и 1,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Изменения I Sum/T при sp-ХЛ были аналогичны. Обращает внимание увеличение суммарного индекса свечения почти в два раза в группе 3 в отличие от группы 2 ( $r = 0,048$ ). Во всех группах больных артери-

альной гипертензией отмечена тенденция к удлинению T max sp в сравнении с контролем. Максимальные его значения выявлены в группе 4:  $15,05 \pm 1,33$  против  $11,21 \pm 2,26$  ( $p > 0,05$ ).

В зимозан-индуцированном хемилюминесцентном ответе гранулоцитов (табл.3) I max возрастал уже в группе 2 ( $p = 0,016$ ), был максимален в группе 3 (превышал контрольный в 2,6 раза,  $p = 0,002$ ), несколько снижался в группе 4 (выше контроля в 1,5 раза,  $p = 0,029$ ) и вновь увеличивался в группе 5 (в 2,3 раза,  $p = 0,043$ ). Отмечена тенденция к удлинению T max при ind-ХЛ, в сравнении с контролем, в группах 2, 4 и 5. По мере суммирования метаболических расстройств, снижение показателей индекса стимуляции нейтрофилов становилось достоверным – IS минимален в группах 4 и 5.

Корреляционный анализ позволил оценить у мужчин с МС взаимосвязи инсулин-глюкозных показателей и хемилюминесценции. Обнаружены достоверные ( $p < 0,05$ ) корреляции индекса глюкоза/инсулин с показателями ОМ ПМЛ. Данный индекс коррелировал с T max sp у больных АГ: с нормальной массой ( $r = -0,74$ ), с ожирением ( $r = -0,51$ ) и в обобщенной группе больных (2+3+4) при условии нормогликемии ( $r = -0,41$ ). В группах 4 и 2+3+4 индекс глюкоза/инсулин коррелировал и с T max ind ( $r = -0,55$  и  $-0,4$  соответственно). Корреляции индекса с I max и с I Sum/T были наиболее тесными в группе 3 ( $r$  при sp-ХЛ был равен, соответственно,  $-0,64$  и  $-0,72$ ; при ind-ХЛ –  $r = -0,85$  и  $-0,91$ ). Универсальность данной связи для мужчин с МС подтверждает ее наличие в обобщенной матрице групп 2+3+4 (при sp-ХЛ  $r = -0,39$  и  $-0,41$ ; при ind-ХЛ  $r = -0,38$  и  $-0,40$ ).

Уровни инсулина тесно коррелировали с количеством гранулоцитов в группе 2 ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,05$ ). У мужчин с АГ и ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> выявлены взаимосвязи инсулинемии с индексами свечения при sp-ХЛ ( $r = 0,88-0,89$  в группе 2;  $r = 0,91-0,93$  в группе 3) и при ind-ХЛ ( $r = 0,78-0,89$  в группе 2;  $r = 0,78-0,91$  в группе 3;  $p < 0,05$ ).

Корреляционное влияние гликемии на ОМ ПМЛ, проявляющееся ее связью с индексом стимуляции, весьма значительно у здоровых людей ( $r = -0,98$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогичная сильная зависимость обнаружена в группе 3 ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,05$ ), которую определяют корреляции гликемии со спонтанными I max и T max ( $r = 0,82$  и  $-0,67$ ). Достоверность выявленных корреляций сохраняется в обобщенной матрице групп 2+3.

### Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении ОМ ПМЛ крови у мужчин с АГ по сравнению со здоровыми. Отмечена четкая зависимость этих изменений от наличия и выраженности метабо-

Таблица 1

Антропометрические параметры и характеристики артериальной гипертензии в обследованных группах

Группы	Параметры (M±m)				
	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ОТ (см)	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	Длительность АГ (лет)
1 (n=45)	24,07±0,43	80,67±1,26	118,13±1,54	76,63±1,37	?
2 (n=51)	25,63±0,28•	86,26±1,17•	142,95±3,61•	96,62±2,82•	10,63±1,98
3 (n=42)	29,39±0,24••	93,23±1,53•	147,69±4,60•	102,08±2,74•	7,36±2,25
4 (n=63)	34,58±0,63••?	108,15±1,59••?	143,55±3,78•	99,76±1,97•	7,90±0,87
5 (n=58)	33,08±0,77••?	102,92±2,28••?	142,44±3,83•	95,19±2,01•	12,63±1,36

**Примечания:** • – достоверность различия с группой 1 (p<0,001-0,0001); •• – достоверность различия с группой 2 (p<0,001-0,0001);\*\* – достоверность различия с группой 2 (p<0,05-0,01).

лических отклонений. Тенденция к увеличению количества гранулоцитов у больных АГ с нормальной массой тела (в 1,1 раза) становится закономерностью с появлением избыточной массы тела вплоть до ожирения, но без нарушений углеводного обмена (в 1,3 раза, p<0,05). Факт лишь повышения числа гранулоцитов без оценки их функционального состояния у больных ИБС был расценен как признак асептического воспаления [13]. Известны данные как об участии полиморфноядерных лейкоцитов в инициации оксидативного стресса и воспаления при артериальной гипертензии [6], так и об отсутствии доказательств повышенной хемилюминесцентной активности гранулоцитов у больных артериальной гипертензией [5].

В нашем исследовании у мужчин с АГ и нормальной массой тела индексы свечения, отражающие интенсивность продукции РМК, имели тенденцию к повышению в условиях sp-ХЛ (в 1,1-1,2 раза) при достоверном увеличении ind-ХЛ (в 1,6 раза, p<0,02). С учетом сохранения неизменным индекса стимуляции, эти данные могут свидетельствовать о нестабильном состоянии гранулоцитов, их прекоиндировании (скрытой переадаптации, когда клетки подвергаются латентному раздражению).

С появлением у больных АГ избытка массы тела хемилюминесцентная активность гранулоцитов, как спонтанная, так и резервная, возрастала до максимальных значений, отличаясь от здоровых более, чем в два раза. При возникновении ожирения ОМ ПМЛ

несколько снижался, а появление гипергликемии вновь его стимулировало. Однако снижение индекса стимуляции у больных с абдоминальным ожирением (2,20±0,18; p=0,029) и, особенно, с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена (2,14±0,19; p=0,034) отражало истощение функционального резерва гранулоцитов.

Chan S.S.et al. (1998) называют функциональную активность гранулоцитов биомаркером оксидативного стресса [4]. Одной из главных мишеней для ПМЛ является эндотелий сосудов. Активированные гранулоциты участвуют в ангиогенезе через механизм прилипания к эндотелию посредством селектинов, исходным материалом для синтеза которых является арахидоновая кислота [10]. Нейтрофилы вырабатывают и другие субстанции, повреждающие эндотелий, в частности – фактор активации тромбоцитов. Его продукцию нейтрофилами модулируют именно РМК, играя важную роль в патогенезе атеротромбоза. В связи с этим, интересны данные о повышенном уровне антител к фактору активации тромбоцитов, а также их ассоциации с уровнями инсулина у лиц с метаболическим синдромом [11], что согласуется с выявленными нами прямыми корреляциями индексов свечения при хемилюминесценции гранулоцитов с показателями инсулинемии. В комплексе указанные результаты могут отражать сложное влияние инсулина на механизмы оксидативного стресса и дисфункции эндотелия.

Высокие уровни продукции РМК нейтрофилами,

Таблица 2

Базальные инсулин-глюкозные характеристики у мужчин с артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома

Группы	Инсулин-глюкозные характеристики (M±m)		
	Гликемия (ммоль/л)	Инсулин (мкед/л)	Глюкоза/инсулин (усл.ед.)
1 (n=45)	4,06 ± 0,11 ♦	9,88 ± 0,34	7,67 ± 0,36
2 (n=51)	4,68 ± 0,29 • ♦	14,70 ± 1,24 •	6,43 ± 0,36 •
3 (n=42)	4,29 ± 0,31 ♦	17,32 ± 3,33 •	6,06 ± 0,93 •
4 (n=63)	4,46 ± 0,15 • ♦	16,40 ± 1,44 •	5,82 ± 0,47 •
5 (n=63)	8,17 ± 0,33 •	17,50 ± 1,93 •	7,02 ± 0,80

**Примечание:** • – достоверность различия с контрольной группой (p<0,05-0,001); ♦ – достоверность различия с группой 5 (p<0,001).

Таблица 3

**Параметры спонтанного хемилюминесцентного анализа у мужчин с артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома**

Группы	Параметры с-ХЛ (M±m)							
	Количество ПМЛ	ρ	I max sp.	ρ	T max sp.	ρ	I Sum /T	ρ
1 (n=45)	2010,5±200,6		0,037±0,003		11,21±2,26		0,015±0,002	
2 (n=38)	2203,1±157,3	0,467	0,046±0,006	0,238	12,188±2,34	0,766	0,025±0,004	0,051
3 (n=30)	2605,6±224,0	0,044	0,075±0,010	0,014	11,818±2,37	0,862	0,049±0,008	0,003
4 (n=67)	2643,4±164,1	0,023	0,052±0,004	0,048	15,05±1,33	0,126	0,034±0,004	0,002
5 (n=54)	2491±165,0	0,331	0,063±0,006	0,046	13,83±1,61	0,457	0,042±0,06	0,021
6 (n=15)	2216,6±233,5	0,566	0,046±0,010	0,343	15,56±3,17	0,293	0,017±0,003	0,747

**Примечание:** ρ-достоверность различия с группой 1 (контрольной).

наряду с их повышенной адгезивностью, обнаружены при ожирения *per se* и при его сочетании с сахарным диабетом 2 типа [9]. В то же время, Das R.K. et Muddeshwar M.G. сообщили о сниженной активности ПМЛ при ожирении [14]. Об участии активированных ПМЛ в прогрессировании ангиопатий при сахарном диабете 2 типа сообщили Ohmori M. et al. [8]. Однако при диабете находили как повышенную хемилюминесценцию, так и пониженную, объясняя этим предрасположенность больных с гипергликемией к инфекциям [7].

Противоречия данных литературы относительно активации гранулоцитов при различных компонентах метаболического синдрома могут быть связаны с выбором группы сравнения, а также фрагментарностью оценки функционального состояния ПМЛ (как правило, по активности отдельных ферментов и без учета сочетания гемодинамических и метаболических показателей).

Мы обнаружили повышенный ОМ ПМЛ у больных АГ с абдоминальным ожирением и манифестной гипергликемией в сравнении с имеющими нормальную массу тела и нормогликемию. В то же время, индексы хемилюминесценции у больных с гипергликемией относительно ниже, чем при сочетании АГ с избытком массы тела. Комплексный подход к исследованию ОМ ПМЛ на основе спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции позволяет оценить реактивный потенциал гранулоцитов у больных с гипергликемией. Динамика индекса стимуляции, отражая его истощение, характеризует сниженную биоцидность гранулоцитов и, по-видимому, объясняет подверженность к инфекции при нарушениях углеводного обмена.

Корреляции гликемии с индексами хемилюминесценции отражают сложные патофизиологические взаимосвязи состояния углеводного обмена и ОМ ПМЛ. Сильные достоверные связи гликемии со спонтанными I max и T max ( $r=0,82$  и  $-0,67$ ) свидетельствуют об ее влиянии на быстрый и сильный синтез РМК. Эти данные согласуются с сообщениями о том, что вклад ПМЛ в развитие осложнений сахарно-

го диабета зависит от степени его компенсации [15]. В то же время, тесные отрицательные корреляции глюкозы крови с индексом стимуляции у здоровых мужчин и у больных АГ без ожирения ( $r=-0,74-0,98$ ;  $p<0,05$ ) показывают на возможное участие нарушений углеводного обмена в снижении биоцидности гранулоцитов. Следовательно, при различном комплексе метаболических отклонений гипергликемия оказывает на окислительный метаболизм гранулоцитов целый спектр влияний – от стимулирующего до истощающего.

Во взаимоотношениях параметров ИР/ГИ с индексами хемилюминесценции в процессе кластеризации МС нами выявлены различные варианты. Достоверное влияние инсулинемии на число гранулоцитов у больных без избытка массы тела ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ) согласуется с данными Targher G. et al. (1996) о подобных прямых корреляциях у здоровых мужчин ( $r=0,28$ ;  $p<0,01$ ) [16]. Более слабый характер связи в этом исследовании обусловлен, вероятно, нормальными уровнями АД и отсутствием гиперинсулинемии.

У больных АГ с нормогликемией при различной массе тела корреляции индекса глюкоза/инсулин с T max отражают, на наш взгляд, взаимосвязь ИР и опсонической активности крови. Достоверные сильные корреляции инсулинемии с индексами свечения и количеством гранулоцитов предполагают участие гиперинсулинемии в увеличении синтеза РМК нейтрофилами больных АГ с нормальной и избыточной массой тела.

Итак, имеются тесные сложные связи повышения ИР/ГИ и выраженности оксидативного стресса. Наши данные постулируют иницирующую прооксидантную роль гиперинсулинемии, реализуемую через повышение ОМ ПМЛ на ранних этапах формирования МС. То есть, оксидативный стресс запускается у мужчин, больных АГ, на фоне ИР/ГИ, задолго до появления нарушений углеводного обмена. В этом контексте мнение Zimmet P. et al. отражает возможность того, что дисфункция эндотелия может предшествовать как сахарному диабету 2 типа, так и МС в целом [17].

Таблица 4

**Параметры индуцированной хемилюминесценции  
у мужчин с артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома**

Группы	Параметры (M±m)			
	I max ind.	T max ind.	Sum I/T ind.	IS
1 (n=45)	0,063±0,007	12,00±1,73	0,039±0,004	2,97±0,28
2 (n=38)	0,101±0,014 p=0,016	14,00±1,82 p=0,433	0,068±0,009 p=0,015	2,99±0,40 p=0,953
3 (n=30)	0,162±0,021 p=0,002	10,00±2,28 p=0,490	0,103±0,012 p=0,001	2,85±0,51 p=0,581
4 (n=67)	0,098±0,011 p=0,029	12,78±1,18 p=0,704	0,065±0,007 p=0,020	2,20±0,18 p=0,029
5 (n=54)	0,143±0,016 p=0,041	12,25±1,56 p=0,587	0,090±0,010 p=0,048	2,14±0,19 p=0,034
6 (n=15)	0,084±0,018 p=0,200	15,67±2,66 p=0,263	0,051±0,012 p=0,294	3,36±0,53 p=0,565

**Примечание:** p-достоверность различий с группой 1 (контрольной).

Полученные результаты свидетельствуют о прогрессирующем, но не линейном усилении ОМ ПМЛ у мужчин с АГ, по мере суммирования метаболических отклонений. В динамике этих изменений можно выделить определенную этапность в контексте формирования МС. Этап 1 – прекондиционирование гранулоцитов у мужчин с АГ и гиперинсулинемией с нормальной массой тела (готовность к усилению синтеза РМК в условиях микробной стимуляции); этап 2 – максимальная функциональная активность гранулоцитов у больных АГ с гиперинсулинемией и избыточной массой тела, не достигающей степени ожирения (повышение числа нейтрофилов плюс их способность к синтезу РМК в спонтанных и индуцированных условиях).

Этап 3 – напряженный ОМ ПМЛ у мужчин с АГ, гиперинсулинемией и абдоминальным ожирением (высокий, в отличие от здоровых, но не достигающий максимума синтез РМК при снижении функционального резерва гранулоцитов). Этап 4 – «отчаянный» ОМ ПМЛ у лиц с «полным» метаболическим синдромом, где появление нарушений углеводного обмена завершает его кластеризацию (всплеск спонтанного и индуцированного синтеза РМК при истощении реактивного потенциала).

Последнее обстоятельство, вероятно, отражает гиперстимуляцию ПМЛ за счет повышения адгезивности самих клеток и самоповреждения РМК, образующимся при “респираторном взрыве”, наличия эндогенных факторов стимуляции [3]. Некоторое повышение образования РМК у больных с нарушениями углеводного обмена, вероятно, свидетельствует о выраженном аутоповреждении клеток крови. Возможно, в реализации выявленного феномена задействован механизм апоптоза нейтрофилов, ускоряющийся при оксидативном стрессе через нарушение его антиоксидантной системы [18].

Биоцидность нейтрофилов в контексте МС является условной, поскольку повреждающее действие РМК направлено не против агрессии внешних бактериальных агентов, а собственных клеток и тканей. Кроме отмеченных выше механизмов повреждения

сосудистой стенки, РМК являются основными причинами пероксидации ЛПНП. Их значительная часть образуется в крови в результате окисления липидов при участии клеток белков крови. Другая потенциальная возможность перекисной модификации частиц имеется в процессе циркуляции в результате контакта липопротеинов с клетками эндотелия [13]. Эти данные обосновывают роль лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий в повреждении эндотелия и позволяют предполагать выявленную нами этапность изменения ОМ ПМЛ, как один из возможных механизмов прогрессирования дисфункции эндотелия по мере формирования “полной” картины МС.

#### Выводы

1. У больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела выявлена повышенная индуцированная функциональная активность нейтрофилов, а с появлением избыточной массы тела – увеличение числа гранулоцитов и усиление их спонтанного окислительного метаболизма.

2. По мере суммирования метаболических отклонений, функциональная активность гранулоцитов нарастает с одновременным истощением их реактивного потенциала, особенно выраженным у больных с нарушениями углеводного обмена. Повышение окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов по мере кластеризации метаболического синдрома, с учетом их роли в лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействиях, отражает развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия.

3. Корреляционные связи инсулин-глюкозных параметров и хемилюминесцентного анализа характеризуют тесную связь инсулинорезистентности/гиперинсулинемии с механизмами реализации оксидативного стресса.

4. Активация окислительного метаболизма гранулоцитов на ранних этапах формирования метаболического синдрома диктует необходимость его своевременной диагностики и коррекции у мужчин среднего возраста.

### Литература

1. Ружаткина Л.А., Галенок В.А. Патогенетические особенности нарушений углеводного обмена при гипертонической болезни. // Диабетография, 1996.-№6.С. 19-23.
2. Nunes J.S., Correia L.G., Correa J.N. No title available. // Acta Med.Port.– 2000.-V.13 -N.4 -P.203-210.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991.-271 с.
4. Chen S.S., Monteiro H.P., Deucher G.P. et al. Functional activity of blood polymorphonuclear leucocyte as an oxidative stress biomarker in human subjects // Free Radic.Biol.Med.-1998.-V.24.-N.9.-P.1411-1418.
5. Koprassch S., Graessler J., Seibt R. et al. Leucocytes responsiveness to substances that activate the respiratory burst is not altered in borderline and essential hypertension //J.Hum.Hypertens.-1996.-V.10.-N.2.-P.69-76.
6. Kristal B., Shurtz-Swirski R., Chezar J. et al. Participation of peripheral of polymorphonuclear leucocytes in oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension //Am.J.Hypertens.-1998.-V.11.-N.8 pt.1.-P.921-928.
7. Delamaire M., Maugeudre D., Moreno M. et al. Impaired leucocyte in diabetes patients // Diabet.Med.-1997.-V.14.-N.1.-P.29-34
8. Ohmori M., Harada K., Kitoh Y. et al. The functions of circulatory polymorphonuclear leucocyte in diabetes patients with and without diabetic triopathy // Life Sci.-2000.-V.66.-N.19.-P.1861-1870.
9. Wierusz-Wysocka B., Kubicka M., Wykretowicz A. et al. Superoxide anion production and adhesiveness of neutrophils in obese patients // Pol.Arch.Med.Wewn.-1989.-V.82.-N.2-3.-P.980104.
10. Yasuda M., Shimizu S., Tokuyama S. et al. A novel effect of polymorphonuclear leucocytes in the facilitation of angiogenesis // Life Sci.-2000.-V.66.-P.2113-2121.
11. Ide T., Tsutsui H., Ohashi N. et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women.// Arterioscler. Thromb.– 2002; V.22.-P.438-42.
12. Ружаткина Л.А., Галенок В.А., Бондарева З.Г. Анализ информативности показателей инсулин-глюкозного гомеостаза у больных с метаболическим синдромом X.// Тер.арх.-2002.-№ 4.-С.63-65.
13. Климов Ф.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. -СПб: Питер Ком, 1999.– 512 с.
14. Das R.K., Muddeshwar M.G. Alteration in the activities of the membrane-integrated enzymes of polymorphonuclear leucocyte in obesity // Indian Heart J.-1997.-V.49.-N.5.-P.521-524.
15. Aleksandrowski Y.A. Molecular mechanisms of diabetic complications // Biochemistry.-1998.-V.63.-N.11.-P.1249-1257.
16. Targher G., Seidell J.C., Tonoli M. et al. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals // J.Intern.Med.-1996.-V.239.-N5.-P.435-441.
17. Zimmet P., Boyko E.J., Collier G.R. et al. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistant, and other players // Ann.N.Y.Acad.Sci.-1999.-V.892.-P.25-44.
18. Muller-Wieland D., Kotzka J., Knebel B. et al. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance // Basic Res.Cardio.-1998.-V.93.-S.2.-P.131-134.

### Abstract

*In 214 males with arterial hypertension (AH), divided into groups according to metabolic disorder quantity, and 45 healthy males, oxidative metabolism of polymorph nuclear leukocytes (OMPL) was assessed by chemiluminescent (CL) method. The possible association between parameters obtained and insulin-glucose parameters was investigated. Metabolic syndrome clustering was associated with non-linear OMPL progression. Stages of leukocyte functional status change were identified and described. Correlations between insulin-glucose parameters and CL indices varied according to metabolic disorders' severity in AH patients. The results support initial, pro-oxidant role of hyperinsulinemia, realized via OMPL increase at early stages of metabolic syndrome development in males.*

**Keywords:** Metabolic syndrome, arterial hypertension, insulin resistance, hyperinsulinemia, polymorph nuclear leukocyte metabolism, chemiluminescent assay.

*Поступила 23/12-2004*