

УДК 616.153.45-074-08:612.014.464(021)

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

© 2011 г.

Ю.Р. Ефременко¹, Е.Ф. Королева¹, Т.Н. Горшкова²

¹ Нижегородская государственная медицинская академия

² Приволжский окружной медицинский центр, Н. Новгород

korolevaef@gmail.com

Поступила в редакцию 01.06.2011

Широкое распространение метаболического синдрома и последующие диабетические и сосудистые осложнения определяют высокий интерес ученых и врачей к данному симптомокомплексу. Чрезвычайно важным и до сих пор недостаточно изученным остается вопрос диагностики метаболического синдрома на субклинической стадии развития осложнений. Более того, необходимым представляется контроль над эффективностью лечебного курса с целью индивидуального подхода в выборе терапевтических программ.

Ключевые слова: метаболический синдром, липидный профиль, незатерифицированные жирные кислоты, свободнорадикальное окисление.

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность нарушений гормональной регуляции углеводного, липидного и других видов обмена, вызванных сочетанием генетических факторов и внешних условий (высокоуглеводный характер питания, гиподинамия, стрессы, курение, злоупотребление алкоголем) с характерным развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа, гипертонической болезни, ожирения, атеросклероза и последующих осложнений, преимущественно ишемического генеза [1].

Основанием для выделения метаболического синдрома как нозологической формы послужили исследования, показавшие наличие патогенетической связи и частого сочетания центрального ожирения, эссенциальной гипертензии, инсулинорезистентности (ИР), нарушения липидного обмена.

Основное изменение липидного состава плазмы крови при МС в классическом понимании включает, прежде всего, гипертриглицеридемию, повышение уровня липопротеинов, насыщенных триглицеридов (ТГ), и снижение ХС-ЛПВП [2]. Более того, важное значение в патогенезе МС и его осложнений имеют свободнорадикальные процессы. Именно окисленно-модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) являются причиной формирования атеросклеротической бляшки и развития коронарного атеросклероза.

Цель данного исследования – изучение параметров липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

Для изучения компонентов липидного обмена и свободнорадикального окисления у больных с МС была исследована плазма крови. Забор крови проводился из локтевой вены после двенадцатичасового голодания. Пациенты с сердечно-сосудистой патологией (гипертоническая болезнь) были объединены в группу «метаболический синдром» по морфо-функциональным и биохимическим признакам. На основании отношения ОТ к ОБ устанавливалось наличие абдоминального ожирения. Нарушение углеводного обмена у данной категории больных заключалось в нарушении толерантности к глюкозе или впервые выявленном сахарном диабете 2 типа. Для подтверждения дислипидемии исследовался уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрастному составу с основной группой. Критерием для включения в эту группу служило отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, острых воспалительных процессов и употребления алкоголя не только на момент взятия анализа, но и в течение десяти дней до обследования.

В сыворотке крови исследовали уровни триглицеридов, незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК), общего холестерина (о-ХС), свободного холестерина (с-ХС), фосфолипидов (ФЛ) с использованием тест-систем *DiaSys* (Германия) на биохимических анализаторах

Clima MC-15 (Испания) и *Conelab 20i* (Финляндия). Количество инсулина измеряли (тест-система DRG (Германия) на иммуноферментном анализаторе *Sunrise TECAN* (Австрия)) для расчета НОМА-индекса (*homeostasis model assessment*) с целью выявления инсулинорезистентности тканей [3, 4]. Наличие окислительного стресса определяли по уровню продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) [5].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ «*Statistica 7.0*».

Результаты и их обсуждение

Одним из наиболее важных звеньев в патогенезе МС является инсулинорезистентность. Нечувствительность периферических тканей к инсулину приводит к запуску ряда патологических механизмов, приводящих к осложнению общей клинической картины. Поэтому важна своевременная оценка данного нарушения с целью дальнейшего мониторинга и коррекции. Для оценки ИР мы использовали расчетный коэффициент НОМА, учитывающий концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови. Этот коэффициент представляет наибольшую диагностическую ценность и получил широкое практическое применение в настоящее время.

Исследование уровня инсулина в плазме крови больных с МС показало достоверное увеличение изучаемого показателя при данной патологии (табл. 1). Это позволило нам сделать вывод о том, что заболевание обследованных больных не перешло в стадию декомпенсации.

Содержание глюкозы у 28.3% (30 человек) превышало норму, у остальных варьировало в референсных пределах. Среднее значение данного параметра близко к пороговому (5.79 ± 0.25), что является сигналом необходимости мониторинга уровня сахара в крови.

Однако уже на субклинической стадии имело место нарушение резистентности тканей к инсулину, о чем свидетельствуют достоверно повышенные (почти в 2 раза) значения НОМА-индекса (табл. 1). Таким образом, выявленная ранее гиперинсулинемия связана с компенсаторными механизмами организма преодоления сниженной чувствительности тканей к инсулину за счет его повышенного синтеза β -клетками поджелудочной железы. Большое количество инсулина будет поддерживаться до тех пор, пока резервные синтетические возможности поджелудочной железы не будут истощены.

Гипертриглицеридемия определяется как один из основных компонентов нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме. Поэтому изучение этого показателя рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) у данной категории больных. По результатам ряда исследований, уровни ТГ и общего ХС являются независимыми факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с МС, а при их сочетании риск сердечно-сосудистых осложнений еще больше возрастает [6]. Было установлено, что повышение уровня ТГ в крови на 1 ммоль сопровождается повышением риска развития ИБС на 32% у мужчин и на 76% у женщин [7].

Однако в ходе нашего исследования высокие значения триглицеридов в плазме крови были выявлены у 44.3% обследованных больных (47 человек) и достоверно превышали уровень триглицеридов в контрольной группе (2.80 ± 0.20). При подсчете среднего значения ТГ данная величина стала несколько ниже, но также достоверно превышала значения контрольной группы (табл. 2). Практически здоровые люди не имели изменений в содержании ТГ по сравнению с рекомендуемыми ВОЗ уровнями.

Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что наличие гипертриглицеридемии не является обязательной составляющей метаболического синдрома. В свою очередь, содержание триглицеридов в пределах референсных значений не служит доказательством отсутствия данного синдрома или риска его развития.

Другим стандартным показателем липидного обмена является общий холестерин. В среднем значения данного показателя находились в референсных пределах (4.99 ± 0.22 ммоль/л). Важно подчеркнуть, что повышенные значения общего ХС были отмечены в 41.5% случаев (44 человека). Однако нельзя оставить без внимания, что у обследованных лиц с гиперхолестеринемией среднее значение изучаемого параметра составило 6.78 ± 0.23 ммоль/л, что значительно превышало рекомендуемый уровень. Среднее значение данного показателя по всей группе было несколько ниже и не выходило за пределы референсных значений (табл. 3).

Тем не менее, холестерин, а точнее функционирование липид-транспортной системы, играет важную роль в патогенезе МС и его осложнений. Поэтому целесообразным представляется изучение содержания свободной (неэтерифицированной) формы холестерина. Данный показатель характеризует возможность элиминации избыточного количества холестерина из периферических тканей в печень. У об-

Таблица 1

**Содержание глюкозы и инсулина в плазме крови в норме
и при метаболическом синдроме ($M \pm m$)**

Показатель	Норма	Рекомендуемые значения	МС
Инсулин, мкЕД/мл	8.82±0.55	<11	20.23±1.28*
Глюкоза, ммоль/л	4.83±0.12	<6.1	5.79±0.25*
НОМА-индекс, у.е.	1.89±0.12	<2.7	5.08±0.38*

Примечание: * – значимые отличия в сравнении с нормальными значениями ($p \leq 0.01$).

Таблица 2

**Содержание триглицеридов в плазме крови в норме
и при метаболическом синдроме ($M \pm m$)**

Показатель	Норма	Рекомендуемые значения	МС
Триглицериды, ммоль/л	0.72±0.07	<1.7	1.89±0.14*

Примечание: * – значимые отличия в сравнении с нормальными значениями ($p \leq 0.01$).

Таблица 3

**Содержание общего и свободного холестерина в плазме крови в норме
и при метаболическом синдроме ($M \pm m$)**

Показатель	Норма	Рекомендуемый уровень	МС
Общий холестерин, ммоль/л	3.73±0.17	<5.2	4.99±0.22*
Свободный холестерин, % от общего холестерина	25.38±0.86	22–30	44.11±1.79*

Примечание: * – значимые отличия в сравнении с нормальными значениями ($p \leq 0.001$).

следованных лиц с МС повышение свободного ХС имело место в 78.3 случаев (83 человека) и составило в среднем $44.11 \pm 1.79\%$ от содержания общего ХС (табл. 3).

Для обратного транспорта холестерина из периферических тканей в печень необходима его этерификация, которая осуществляется посредством фермента лецитин–холестеринацил-трансферазы (ЛХАТ). Повышенные значения свободного холестерина свидетельствуют о несостоятельности данного процесса и, соответственно, о нарушении эффективности обратного транспорта холестерина. Полученные данные можно объяснить вероятным снижением активности ЛХАТ вследствие неферментативного гликозилирования данного белка в условиях гипергликемии.

Следующий этап нашего исследования заключался в изучении уровня незетерифицированных жирных кислот. Особое внимание хотелось бы обратить на выявленный нами факт, что данный показатель при МС был повышен на 100% и почти в 2 раза превышал нормальные значения (рис. 1).

Полученные данные позволяют предложить использование НЭЖК в качестве универсального диагностического критерия МС. Увеличение

количества НЭЖК приводит к уменьшению связывания гепатоцитами инсулина, его дегградации и развитию ИР, к торможению супрессивного действия инсулина на глюкогенез, а также к системной гиперинсулинемии, в свою очередь, способствующей развитию периферической ИР. Более того, НЭЖК, попадая в системный кровоток, способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани через цикл Кребса и, таким образом, усилению периферической ИР [8]. Усиление ИР под воздействием высоких концентраций НЭЖК приводит к развитию последующих осложнений. Высокие уровни НЭЖК также обладают липотоксическим эффектом на клетки поджелудочной железы. Выше перечисленные изменения свидетельствуют о возможном риске прогрессирования осложнений МС и необходимости своевременных мер, направленных на снижение данного показателя.

Одним из важных показателей липидного обмена являются фосфолипиды. При оценке полученных результатов отмечено нормальное содержание данной группы соединений у обследованных лиц с МС (табл. 4). Основная доля ФЛ приходится на лецитин (фосфатидилхолин), входящий в состав липопротеинов высокой

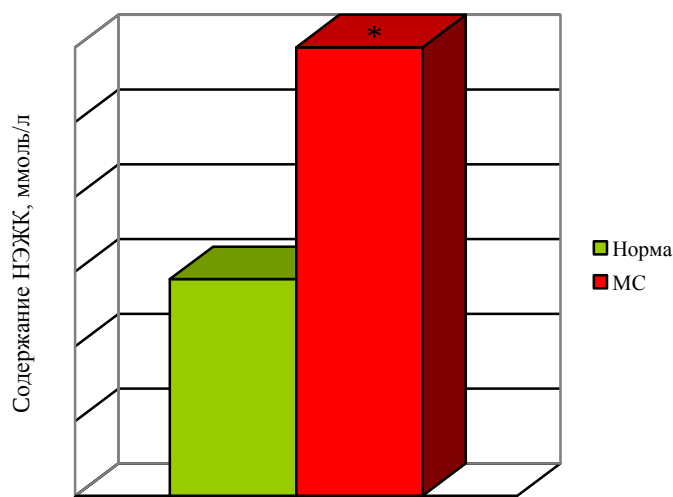


Рис. 1. Содержание НЭЖК в норме и при метаболическом синдроме

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с рекомендуемым уровнем, $p = 0.001$.

Таблица 4

Содержание фосфолипидов в плазме крови в норме и при метаболическом синдроме ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Рекомендуемый уровень	МС
Фосфолипиды, ммоль/л	2.65 ± 0.11	1.61–3.89	2.10 ± 0.09
Фосфолипиды/общий холестерин	0.76 ± 0.06	–	$0.47 \pm 0.03^*$

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с нормальными значениями ($p \leq 0.001$).

плотности. Он представляет собой необходимый субстрат для действия фермента ЛХАТ, в результате чего происходит этерификация холестерина крови за счёт переноса на него жирнокислотного остатка лецитина. Лишь после такой метаболической активации холестерин сыворотки крови может быть утилизирован в печени. Поэтому важным представляется расчёт коэффициента соотношения лецитина и холестерина (лецитин–холестериновый индекс). Он может рассматриваться как важный показатель состояния холестеринового обмена, а снижение этого коэффициента – как один из факторов риска развития атеросклероза.

Достоверное увеличение отношения фосфолипидов к общему холестерину даёт дополнительную характеристику функционирования липид-транспортной системы и холестеринового обмена в целом. Более того, исходя из полученных данных, можно говорить о высоком риске развития сосудистых осложнений, в том числе атеросклероза, у данной категории пациентов.

Благодаря достигнутым в последние годы успехам молекулярной биологии установлено,

что окислительный стресс и эндогенное воспаление имеют существенное значение в патогенетической картине атеросклеротических осложнений МС и процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки [9, 10]. Поэтому представляется важным изучение свободнорадикальных процессов и процессов липопероксидации в плазме крови больных с МС.

Оценка хемилюминограммы, полученной в результате биохемилюминесцентного анализа плазмы крови больных с МС, показала достоверное увеличение $I_{\max}$, характеризующего интенсивность свободнорадикального окисления в системе, в 2.6 раза. Вместе с тем, показатели светосуммы (S) и $\text{tg}(-2\alpha)$ также были достоверно выше нормальных значений на 60.4 и 200% соответственно, что свидетельствует о снижении активности антиоксидантной системы. Полученные данные позволяют сделать вывод о несостоятельности адекватного ответа организма на интенсификацию свободнорадикального окисления и, как следствие, о развитии окислительного стресса при МС (рис. 2).

Интенсификация свободнорадикальных процессов является следствием гипоксических и

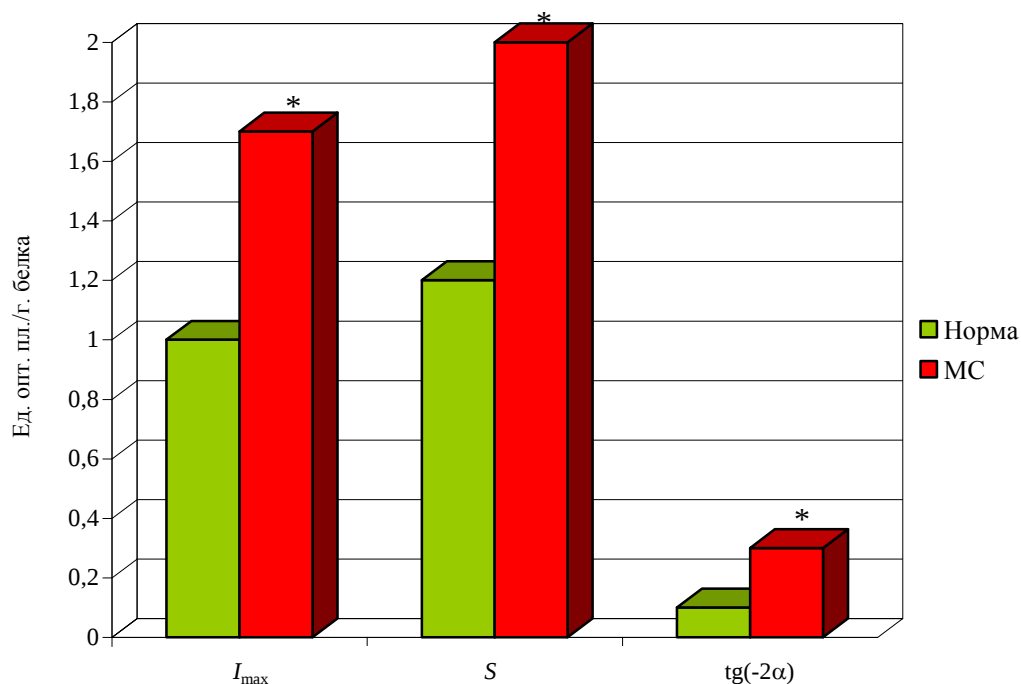


Рис. 2. Показатели хемилуминограммы при метаболическом синдроме (mv). Показатель S в масштабе 1:10
 Примечание: * – достоверность различий по сравнению с нормальными значениями ($p \leq 0.001$).

Таблица 5

Содержание молекулярных продуктов ПОЛ в норме и при метаболическом синдроме (отн. ед., $M \pm m$)

Группа	Диеновые конъюгаты	Триеновые конъюгаты	Основания Шиффа
Основная	$0.20 \pm 0.006^*$	$0.08 \pm 0.003^*$	$15.97 \pm 1.10^*$
Контрольная	0.16 ± 0.004	0.04 ± 0.003	3.57 ± 0.22

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с нормальными значениями $p \leq 0.001$.

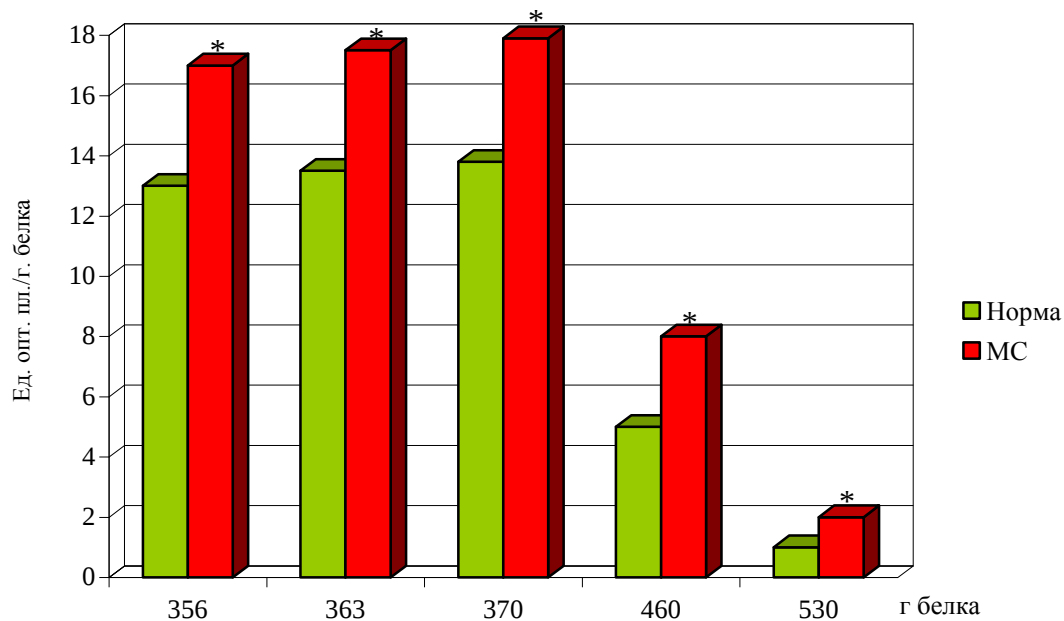


Рис. 3. Уровень окислительной модификации белков в норме и при метаболическом синдроме (ед. опт. пл./г. белка)
 Примечание: * – достоверность различий по сравнению с нормальными значениями ($p \leq 0.05$).

ишемических состояний, характерных для МС, и приводит к активации ПОЛ и ОМБ. Более того, ожирение, приводящее к метаболическим нарушениям, сопровождается появлением в кровотоке большого количества липопротеинов – субстрата для перекисидации. Поскольку процессы ПОЛ и ОМБ носят цепной характер, обладающий способностью самокатализа за счет промежуточных продуктов, интенсивность перекисного окисления зависит, в том числе, и от физических факторов, а именно, высокой концентрации субстрата окисления, в качестве которого выступают при развитии МС не только мембраны клеток, но и липопротеины различных классов.

Нарушение про- и антиоксидантного баланса в крови является следствием высокой токсической нагрузки при МС, продемонстрированной в работах М.В. Ведуновой [11]. Работа детоксикационных систем сопряжена с расходом доноров протонов водорода, без которых не может осуществляться работа ферментных антиоксидантных систем. Все эти факторы приводят к усилению ПОЛ и увеличению количества продуктов липопероксидации.

При исследовании продуктов перекисного окисления липидов было установлено значительное увеличение как первичных (диеновые и триеновые конъюгаты), так и конечных продуктов перексидации (основания Шиффа) в плазме крови больных с МС (табл. 5). Значение ДК в группе больных с МС составило 0.20 ± 0.006 усл. ед., что на 25% превышало значение данного показателя у практически здоровых людей (0.16 ± 0.004). Содержание ТК в плазме крови данной категории больных составило 0.08 ± 0.003 усл. ед., на 100% выше, чем в контрольной группе (0.04 ± 0.003). Полученные данные свидетельствуют об интенсификации процессов перексидации при МС.

Определение первичных продуктов ПОЛ имеет важное значение, так как они отражают раннюю стадию окисления, однако сами по себе ДК и ТК не являются токсичными продуктами. В связи с этим необходимо провести оценку содержания конечных, наиболее токсичных и стабильных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа. Наше исследование продемонстрировало увеличение данного показателя в 5 раз (15.97 ± 1.10) относительно значений в контрольной группе (3.57 ± 0.22). Накопление ОШ приводит к необратимой инактивации ферментов, структурной и функциональной перестройке клеточных мембран, изменению их проницаемости вплоть до разрыва и, соответственно, к гибели клеток.

По всей видимости, накопление с-ХС в крови, отмеченное нами ранее, связано с ингибированием активности лецитин-холестеринацилтрансферазы, 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 свободнорадикальное окисление белковой части липопротеинов высокой плотности (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. Продукты свободнорадикального окисления белков способны реагировать с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием окрашенных соединений 2,4-динитрофенилгидразонов, что позволяет провести их количественное определение спектрофотометрическим методом. В зависимости от места деструкции пептидной связи образуются продукты нейтрального и основного характера. Наибольший вклад в уровень ОМБ вносят продукты нейтрального характера (рис. 3), что согласуется с литературными данными [12].

Выводы

1. У 100% обследованных больных с МС установлено значимое повышение (более чем в 2 раза) уровня незэтерифицированных жирных кислот в сыворотке крови.
2. Выявлено достоверное увеличение свободного холестерина и снижение коэффициента ФЛ/о-ХС при метаболическом синдроме у 80% обследованных больных, что свидетельствует о предрасположенности к развитию атеросклероза.
3. Отмечено снижение активности антиоксидантной системы с характерным повышением продуктов окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов при МС.

Список литературы

1. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). СПб.: Изд-во МАПО, 2005. 440 с.
2. MacLean P.S., Vodlaniudi S., MacDonald K.G. et al. Impact of insulin resistance on lipoprotein subpopulation distribution in lean and morbidly obese nondiabetic women // *Metabolism*. 2000. V. 49. P. 285–292.
3. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберг. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.

4. 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
5. 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.
6. Rackey C.E. Cardiovascular basis for cholesterol therapy // *Cardiol. Rev.* 2000. V. 8. № 2. P. 124–131.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // *Consilium medicum*. 2002. Т. 4. № 11. С. 587–592.
8. Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007. V. 10. № 2. P. 142–148.
9. Stoll G., Benzen M. Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization // *Stroke*. 2006. V. 37. P. 1923–1932.
10. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при патологии сердечно-сосудистой системы // *Кардиология*. 2000. Т. 40. № 7. С. 48–61.
11. Ведунова М.В. Состояние эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме и его коррекции низкими дозами озона. Автореферат дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород, 2008. 30 с.
12. Коробейникова Э.Н., Кудревич Ю.В., Яшина Л.М. Окислительная модификация белков сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью с дислипотеинемией и без нее // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006. № 4. С. 22–24.

INDICATORS OF LIPID METABOLISM AND FREE RADICAL OXIDATION IN METABOLIC SYNDROME

Yu.R. Efremenko, E.F. Koroleva, T.N. Gorshkova

The widespread metabolic syndrome and subsequent development of diabetes and cardiovascular complications determine a high level of scientists' and physicians' interest to this symptom complex. An extremely important and yet unexplored question is about the diagnosis of metabolic syndrome at a subclinical stage of the development of complications. Moreover, it is necessary to control the efficiency of the treatment course to enforce an individual approach in the selection of therapeutic programs.

Keywords: metabolic syndrome, lipid profile, nonesterified fatty acids, free radical oxidation.