

## ОСОБЕННОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ОЖИРЕНИЯ НА ПИЩЕВУЮ ДЕПРИВАЦИЮ

Борис Борисович ПИНХАСОВ, Эльвира Леонидовна АСТРАХАНЦЕВА, Юрий Поликарпович ШОРИН, Марина Александровна КОГАЙ, Вера Георгиевна СЕЛЯТИЦКАЯ

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

У женщин с висцеральным типом ожирения уровень глюкозы в крови выше, а содержание свободных жирных кислот ниже, чем у женщин с гиноидным типом ожирения. Реакция на пищевую депривацию проявляется однотипным при разных типах ожирения снижением уровня глюкозы и увеличением содержания свободных жирных кислот в крови, но у женщин с висцеральным ожирением она выражена в большей степени. Реакция на пищевую депривацию со стороны гормональных систем проявляется снижением уровня инсулина в крови женщин всех групп, однако изменения функционального состояния ГГНС имеют определенную специфику. При пищевой депривации у женщин с висцеральным типом ожирения содержание кортизола в крови снижается, а у женщин с гиноидным типом ожирения — повышается, что отражает активацию гормональных механизмов поддержания необходимого уровня глюкозы, являющейся основным субстратом окисления при данном типе ожирения.

**Ключевые слова:** ожирение, энергетический обмен, пищевая депривация.

Исследованиями последних лет показано, что морбидный характер ожирения определяется не столько количеством депонированного жира, сколько его топографией [1, 2]. Подкожный жир метаболически мало активен, в то время как увеличение висцеральных жировых депо сопровождается развитием комплекса нарушений обмена веществ, объединенных в рамках метаболического синдрома (МС) [3–5]. На начальных стадиях МС чаще развиваются нарушения жирового обмена, проявляющиеся в виде гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гипоальфахолестеринемии и увеличения коэффициента атерогенности [6]. В фазе развернутого МС сочетаются такие гормонально-метаболические нарушения энергетического гомеостаза как гипергликемия, дислипидемия, компенсаторная гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперурикемия и др. [1, 5–7].

Для разработки индивидуальных патогенетически обоснованных способов коррекции ожирения и МС важно знать, какой энергетический субстрат является доминирующим в энергетическом гомеостазе. Использование нагрузочного тестирования позволяет выявить как нарушения со стороны той или иной системы, так и ее реактивность и адаптивные возможности. Нагрузочное тестирование, применяемое для выявления нарушений со стороны обмена веществ, преимущественно основывается на введении в организм избыточного

количества того или иного энергетического субстрата. С другой стороны, можно предположить, что ограничение поступления энергетических субстратов у лиц с ожирением также позволит выявить индивидуальные особенности перестройки энергетического обмена.

Целью исследования явилось изучение особенностей гормонально-метаболической реакции у женщин с различным типом ожирения в ответ на трехдневную пищевую депривацию.

### Материал и методы

Были обследованы 61 женщина (средний возраст  $31,2 \pm 8,8$  года), госпитализированные в клинику Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск) по поводу лечения ожирения на базе Научно-практического центра коррекции эндокринно-метаболических нарушений. С пациентками проводили беседу, объясняющую цели, задачи исследования, последствия применяемых воздействий для организма; от всех женщин было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 год) и с Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 (2003 год).

Пинхасов Б.Б. — канд.м.н., старш.н.с. лаборатории эндокринологии, e-mail: pin@soramn.ru

Астраханцева Э.Л. — канд.м.н., заведующая 2 терапевтическим отделением клиники

Шорин Ю.П. — канд.м.н., вед.н.с. лаборатории эндокринологии

Когай М.А. — старш.н.с. лаборатории эндокринологии

Селятицкая В.Г. — д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии

Все женщины были гинекологически здоровы, не имели нарушений менструального цикла, не принимали оральных контрацептивов, гормональных средств и препаратов, влияющих на обмен веществ, на протяжении трех месяцев до обследования.

Проводили антропометрическое обследование, включающее измерение массы тела (кг), роста (м), обхватов талии и бедер (см). Наличие и степень ожирения определяли путем расчета индекса массы тела (ИМТ) как отношения массы тела к росту в квадрате (кг/м<sup>2</sup>). Характер распределения жировой ткани в организме оценивали путем вычисления отношения обхвата талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ).

Участниц исследования распределили на 3 группы в зависимости от величины отношения ОТ/ОБ: первая группа (n = 18) с ОТ/ОБ 0,77 ± 0,01, что соответствовало гиноидному типу ожирения; вторая группа (n = 21) с ОТ/ОБ 0,81 ± 0,01 — промежуточный тип ожирения; третья группа (n = 22) с ОТ/ОБ 0,86 ± 0,01 — висцеральный тип ожирения. Женщины 1, 2 и 3 групп не различались по величине ИМТ (33,5 ± 1,3; 34,7 ± 0,9 и 33,9 ± 5,8 кг/м<sup>2</sup> соответственно) и по возрасту, хотя проявлялась тенденция увеличения возраста с ростом отношения ОТ/ОБ (29 ± 6,7; 30,6 ± 10,9 и 34,4 ± 7,4 года соответственно).

Исследование гормональных и биохимических параметров крови проводили дважды — до и после трехсуточной пищевой депривации, во время которой женщины не принимали пищу, потребление воды не ограничивалось; кроме того, им ежедневно проводили очистительные (клизмы) и физиопроцедуры.

В сыворотке крови, взятой в утреннее время натощак, определяли содержание глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотностей (ХС ЛПНП) ферментативными и колориметрическими методами. Содержание гормонов в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с помощью следующих наборов: иммунореактивный инсулин — Рио-ИНС-ПГ-125J (Беларусь), референсные величины 2–25 МЕ/мл; кортизол — Стерон-К-125J-М (Беларусь), референсные величины 260–720 нмоль/л. Работу проводили в осенне-зимний период, когда уровень глюкокортикоидов находится на максимуме годичного ритма [8]. Рассчитывали величину индекса, характеризующего степень инсулинорезистентности периферических тканей, НОМА, по формуле: [инсулин плазмы натощак (МЕ/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)] / 22,5 [9].

Статистическую обработку проводили с использованием программы «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Результаты представлены в виде M ± SD, где M — среднее арифметическое значение, SD — среднее квадратическое отклонение. Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрические критерии Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости (p < 0,05).

#### Результаты и обсуждение

До начала пищевой депривации у женщин трех выделенных групп были выявлены значимые различия по уровню глюкозы в сыворотке крови (табл. 1), величина которого увеличива-

Показатели углеводно-жирового обмена исходно (0) и после пищевой депривации (3) у женщин с разными типами ожирения (M ± SD)

Таблица 1

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Достоверность различий между группами
	n = 18	n = 21	n = 22	
Глюкоза, ммоль/л (0)	4,10 ± 0,35	4,60 ± 0,35	5,06 ± 0,33	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> < 0,05
Глюкоза, ммоль/л (3)	3,32 ± 0,36*	3,28 ± 0,59*	3,52 ± 0,48*	н. д.
СЖК, ммоль/л (0)	0,81 ± 0,27	0,50 ± 0,16	0,54 ± 0,34	p <sub>1-2, 1-3</sub> < 0,05
СЖК, ммоль/л (3)	1,10 ± 0,31*	1,10 ± 0,31*	1,13 ± 0,34*	н. д.
ТГ, ммоль/л (0)	0,70 ± 0,23	0,92 ± 0,42	0,90 ± 0,36	p <sub>1-3</sub> < 0,05
ТГ, ммоль/л (3)	0,97 ± 0,21*	1,03 ± 0,33	1,08 ± 0,40*	н. д.
ОХС, ммоль/л (0)	5,42 ± 1,01	5,23 ± 1,16	5,75 ± 1,24	н. д.
ОХС, ммоль/л (3)	5,87 ± 1,18	5,42 ± 1,30	5,61 ± 0,96	н. д.
ЛПВП, ммоль/л (0)	1,43 ± 0,17	1,31 ± 0,22	1,18 ± 0,24	p <sub>1-2, 1-3</sub> < 0,05
ЛПВП, ммоль/л (3)	1,40 ± 0,14	1,26 ± 0,19	1,18 ± 0,20	p <sub>1-2, 1-3</sub> < 0,05
ЛПНП, ммоль/л (0)	3,84 ± 1,06	3,64 ± 1,00	4,31 ± 0,85	н. д.
ЛПНП, ммоль/л (3)	4,32 ± 1,27	5,91 ± 1,54	3,97 ± 1,21	н. д.

Содержание гормонов и выраженность инсулинорезистентности исходно (0) и после пищевой депривации (3) у женщин с разными типами ожирения ( $M \pm SD$ )

Таблица 2

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Достоверность различий между группами
	n=16	n=21	n=22	
Кортизол, нмоль/л (0)	443,2 ± 161,8	456,9 ± 226,3	536,7 ± 158,2	$p_{1-3, 2-3} < 0,05$
Кортизол, нмоль/л (3)	704,5 ± 149,2*	626,6 ± 335,5	390,0 ± 196,8*	$p_{1-3, 2-3} < 0,05$
Инсулин, МЕ/мл (0)	7,7 ± 4,6	8,7 ± 4,0	13,1 ± 6,7	$p_{1-3, 2-3} < 0,05$
Инсулин, МЕ/мл (3)	3,9 ± 2,8*	3,6 ± 2,8*	8,5 ± 3,6*	$p_{1-3, 2-3} < 0,05$
НОМА, у. е. (0)	1,42 ± 0,9	1,77 ± 0,8	3,07 ± 1,5	$p_{1-3, 2-3} < 0,05$
НОМА, у. е. (3)	0,55 ± 0,39*	0,52 ± 0,45*	1,41 ± 0,71*	$p_{1-3, 2-3} < 0,05$

Примечание: \* здесь и в табл. 1 — изменение показателей после пищевой депривации достоверно при  $p < 0,05$ ; н. д. — достоверных различий между группами нет.

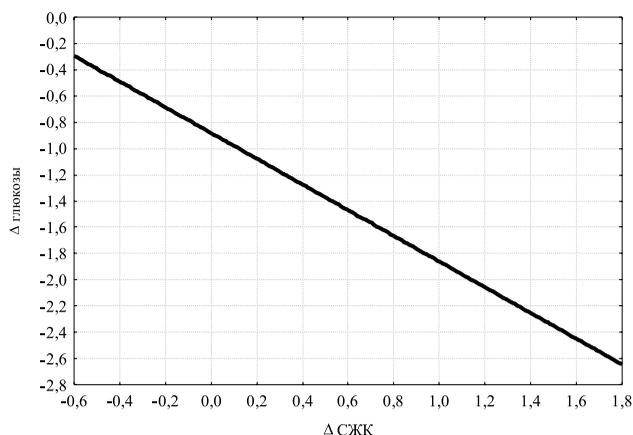
лась с ростом отношения ОТ/ОБ. В отношении СЖК ситуация была иная: наиболее высокий уровень СЖК в сыворотке крови определяли у женщин в группе 1. Полученные данные свидетельствуют о различном вкладе основных субстратов окисления в процесс энергообеспечения организма женщин с разными типами ожирения. Так, если у женщин с гиноидным типом в энергообеспечении преобладало окисление углеводов, то при переходном и висцеральном типах ожирения использовались преимущественно СЖК. Использование липидов в качестве преимущественного источника субстратного окисления в энергообмене у лиц с ожирением продемонстрировано в работе Rizzo et al. [10], где была выявлена отрицательная корреляционная связь величины дыхательного коэффициента с возрастом и отношением ОТ/ОБ.

Анализ содержания в сыворотке крови обследованных женщин транспортных форм субстратов жирового обмена, а именно ТГ, ОХС и ХС ЛПНП, выявил параллельное повышение содержания ТГ с ростом отношения ОТ/ОБ, достигшего достоверно повышенного уровня в группе 3 по сравнению с группой 1. Если в отношении содержания в сыворотке ОХС группы не различались, то в отношении содержания ХС ЛПНП наиболее высокий уровень величины этого показателя был выявлен в крови женщин группы 3. В то же время по уровню ХС ЛПВП картина была обратной, его величина достоверно уменьшалась с ростом отношения ОТ/ОБ, что согласуется с результатами других исследований и демонстрирует типичные нарушения липидного обмена, опосредованные увеличением висцеральных жировых депо [1, 5, 6].

Содержание в сыворотке крови женщин с ожирением инсулина и кортизола — гормонов, принимающих участие в регуляции энергетического обмена, повышалось с увеличением отношения ОТ/ОБ и было значимо выше в группе 3 (табл. 2). В отношении индекса инсулинорезистентности НОМА прослеживалась та же закономерность. Таким образом, можно говорить о формировании синдрома инсулинорезистентности у женщин по мере увеличения у них массы висцеральных жировых депо.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов [11, 12] и показывают, что нарушения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) играют определенную роль в развитии висцерального ожирения и инсулинорезистентности. Однако активация ГГНС наблюдается не у всех лиц с висцеральным ожирением, а исходно повышенная секреция кортизола, как базальная, так и стимулированная, со временем может нормализоваться и даже снизиться [12]. Не менее важным показателем функциональной активности ГГНС является суточная динамика уровня кортизола, который в случаях патологической регуляции не обязательно должен быть повышен, но его суточная динамика при этом сглаживается [13].

В результате проведения трехсуточной пищевой депривации у женщин во всех группах было отмечено снижение содержания в сыворотке глюкозы и повышение уровня СЖК. На рисунке отражены взаимоотношения  $\Delta$  глюкозы и  $\Delta$  СЖК (где  $\Delta$  — разница величин показателей после трехсуточной пищевой депривации с исходным уровнем) — чем больше снижался уровень глюкозы, тем больше увеличивался уровень СЖК.



**Рис.** Взаимоотношения  $\Delta$  глюкозы и  $\Delta$  СЖК (где  $\Delta$  — разница величин показателей после трехсуточной пищевой депривации с исходным уровнем) в сыворотке крови после пищевой депривации у обследованных женщин

Содержание глюкозы в сыворотке крови после трехсуточной пищевой депривации снизилось у женщин всех трех групп, а увеличение уровня СЖК в сыворотке крови женщин в группе 1 составило 36%, а в группах 2 и 3 — 120 и 110% соответственно, т. е. отмечено двукратное повышение величины данного показателя. После пищевой депривации межгрупповые различия по уровням глюкозы и СЖК в сыворотке крови женщин исчезли. В отношении других биохимических показателей после пищевой депривации отмечено достоверное увеличение содержания ТГ в сыворотке крови женщин 1 и 3 групп. Уровни ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в сыворотке крови женщин всех групп значимо не изменились. Содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови было более высоким у женщин группы 1.

Содержание инсулина в сыворотке крови женщин всех групп существенно снизилось относительно исходных величин, при этом уровень этого гормона в группе 3 сохранялся на более высоком уровне, чем в группах 1 и 2. Такая же динамика была отмечена и в отношении показателя инсулинорезистентности НОМА. Содержание кортизола в сыворотке крови женщин после трехсуточной пищевой депривации значительно изменилось. В 1 группе величина этого показателя увеличилась на 60%, а в 3 группе — снизилась почти на 30%.

Таким образом, можно говорить о разнонаправленном ответе со стороны ГГНС на прекращение поступления пищевых субстратов у лиц с гиноидным и висцеральным типами ожирения. Поскольку у женщин с гиноидным типом ожирения в энергообмене изна-

чально используются в большей мере углеводы, а у женщин с висцеральным типом — СЖК, то повышение уровня кортизола в крови женщин 1 группы после пищевой депривации может быть обусловлено снижением доступности предпочитаемого субстрата окисления, а именно глюкозы, что и вызвало у них выраженную стрессорную реакцию со стороны ГГНС. В этом случае увеличение уровня кортизола направлено на стимуляцию глюконеогенеза для поддержания достаточного уровня глюкозы в крови. Для женщин с висцеральным типом ожирения лишение питания не является таким выраженным стрессовым фактором, так как их энергообмен преимущественно опирается на использование СЖК, которые через цикл Рендла препятствуют поглощению глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани и тем самым сохраняют глюкозу для центральной нервной системы. Двукратное увеличение уровня СЖК в сыворотке крови у женщин 3 группы объясняется тем, что адипоциты висцеральной жировой ткани, имеющие высокую плотность и чувствительность  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ -,  $\beta 3$ -адренорецепторов к действию катехоламинов, обеспечивают более высокую мобилизацию СЖК из висцеральных депо [14]. В свою очередь СЖК могут выступать регуляторами активности различных метаболических процессов [11]. Так, показано, что повышенное высвобождение СЖК приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина в печени, стимуляции глюконеогенеза, снижению утилизации глюкозы мышечной тканью и, как следствие, ее включению в цикл Кребса, изменению активности липопротеидлипазы и печеночной липазы, способствуя тем самым усиленному синтезу ТГ, ЛПОНП и аполипопротеида В печени и развитию дислипидемии.

#### **Заключение**

Результаты проведенного исследования показали, что у женщин уже на начальных этапах накопления висцеральных жировых депо начинается перестройка метаболизма на липидный тип обмена, т.е. СЖК становятся предпочитаемым субстратом окисления, тем самым вытесняя глюкозу из энергообмена. Ответная реакция со стороны эндокринной системы при такой перестройке характеризуется повышением уровня инсулина в крови. Усиление активности ГГНС и, как следствие, увеличение при этом уровня кортизола в крови еще более способствуют развитию инсулинорезистентности. Реакция на пищевую депривацию при таком типе ожирения проявляется сочетанным снижением содержания как инсулина,

так и кортизола в крови, что свидетельствует о тесной связи этих гормонов в формировании висцерального типа ожирения. В то же время у женщин с гиноидным типом ожирения реакция на пищевую депривацию в виде увеличения уровня кортизола в крови является проявлением стрессорной активации процессов глюконеогенеза, направленной на поддержание необходимого уровня глюкозы, представляющей собой ведущий субстрат окисления при данном типе ожирения.

#### Литература

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. 2001. (2). С. 56–62.
2. Плохая А.А., Воронцов А.В., Новолодская Ю.В. и др. Антропометрические и гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении // Пробл. эндокринологии. 2003. (4). С. 18–22.
3. Freedland E.S. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review // Nutr. Metab. 2004. 12. P. 1–12.
4. Прилепская В.Н., Гогаева Е.В. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды // Гинекология. 2002. (1). С. 30–32.
5. Александров О.В., Алехина Р.М., Григорьев С.П. и др. Метаболический синдром // Рос. мед. журн. 2006. (6). С. 50–55.
6. Козай М.А., Лутов Ю.В., Пинхасов Б.Б. и др. Метаболический синдром у лиц разного пола с избыточной массой тела и ожирением // Вестник новых медицинских технологий. 2008. (1). С. 141–143.
7. Reaven G.M. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // Circulation. 2002. 106. P. 286–288.
8. Walker B.R., Best R., Noon J.P. et al. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men // J. Clin. Endocrin. and Metab. 1997. 82. (12). P. 4015–4019.
9. Matthews D.R., Hosker J.P., Rodenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia. 1985. 28. P. 412–419.
10. Rizzo M.R., Mari D., Barbieri M. et al. Resting metabolic rate and respiratory quotient in human longevity // J. Clin. Endocrin. Metab. 2004. 90. (1). P. 409–413.
11. Boden G. Role of fatty acid in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM // Diabetes. 1997. 46. P. 3–10.
12. Bjorntorp P. Do stress reaction cause abdominal obesity and comorbidities? // Obes. Rev. 2001. 2. P. 73–86.
13. Rosmond R., Dallman M.F., Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities // J. Clin. Endocrin. Metab. 1998. 83. (6). P. 1853–1859.
14. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man // Diabetes Metab. Rev. 1988. 4. P. 507–515.

#### INDIVIDUAL REACTIVITY FEATURES OF FEMALE ORGANISM WITH DIFFERENT TYPE OF OBESITY ON NUTRITION DEPRIVATION

Boris Borisovich PINCHASOV, Elvira Leonidovna ASTRAKHANTSEVA, Yury Polikarpovich SHORIN, Marina Aleksandrovna KOGAY, Vera Georgievna SELYATITSKAYA

Scientific center of clinical and experimental medicine SB RAMS  
2, Timakov st., Novosibirsk, 630117

There are blood glucose content higher and fat free acids content lower in females with visceral type of obesity as compared to females with gynoid type of obesity. Nutritional deprivation caused organism reaction manifests in the similar glucose content decrease and fat free acids content increase for different types of obesity. However, the reaction is more intensive in females with visceral obesity. Hormonal system reaction manifests in blood insulin content decrease in both groups of females, but the functional changes of the hypothalamo-hypophysis-adrenal system have certain particularity. Females with visceral obesity show decreases blood cortisol content at nutritional deprivation, but females with gynoid obesity display cortisol increase. It reflects the activation of hormonal mechanisms for necessary glucose content maintenance being a basic substrate of oxidation at such type of obesity.

**Key words:** obesity, energetic metabolism, nutritional deprivation

*Pinchasov B.B.* — endocrinology laboratory senior scientist, candidate of medical sciences, e-mail: pin@soramn.ru  
*Astrakhanseva E.L.* — therapeutic department head, candidate of medical sciences  
*Shorin Yu.P.* — endocrinology laboratory leading scientist, candidate of medical sciences  
*Kogay M.A.* — endocrinology laboratory senior scientist  
*Selyatitskaya V.G.* — endocrinology laboratory head, doctor of biological sciences, professor