

УДК 616.153.915:612.122]-085-092.9

Л.Л. Вавілова

## МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА СУПУТНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ ЗА ДОПОМОГОЮ АГОНІСТА PRA-Г РЕЦЕПТОРІВ

ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України,  
відділ патофізіології, м. Київ

**Резюме.** Досліди проведені на експериментальній моделі синдрому інсулінорезистентності (ІР), яка відтворена на кролях шляхом підшкірного уведення дексаметазону із розрахунку 15 мкг/кг. Піоглітазон застосовували в лікувальному і профілактичному режимах. Застосування дексаметазону протягом восьми тижнів супроводжувалося розвитком основних компонентів синдрому інсулінорезистентності (ІР). Різко пригнічувалася чутливість до інсуліну, значно підвищився вміст у крові глікозильованого гемоглобіну. Паралельно розвивалася дисліпідемія на тлі активації системного запалення, оксидантного стресу та модифікації ліпопротеїнів (ЛП) із значним збільшенням вмісту в крові їх ате-

рогенних форм. Застосування піоглітазону супроводжувалося усуненням або зменшенням вираженості ІР із нормалізацією не тільки метаболічного статусу, але й зменшенням вираженості системного запалення, перекисної активації ліпідів, проатерогенної та імуногенної модифікації ЛП крові. Ці дані дозволяють розглядати піоглітазон не тільки як антидіабетичний засіб, але і як перспективний препарат у лікуванні метаболічного синдрому та профілактиці атеросклерозу.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, інсулінорезистентність, діабетична дисліпідемія, системне запалення, модифіковані ліпопротеїни.

**Вступ.** Незважаючи на велику значимість метаболічного синдрому (МС) як провідного чинника розвитку серцево-судинної патології та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, до теперішнього часу неможливо вважати остаточно доведеним чи мають компоненти МС взаємозумовлений характер, чи вони патогенетично незалежні і об'єднані якимось загальним причинним фактором. Результати ряду досліджень останніх років достатньо переконливо свідчать про те, що МС не є простим поєднанням найбільш часто виникаючих біохімічних та функціональних порушень, а має чітку та специфічну патогенетичну основу [22]. На це вказує наявність закономірного взаємозв'язку між ожирінням, порушеннями обміну ліпідів та ліпопротеїнів (ЛП) крові, вмістом у ній глюкози та рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), який підтверджений у ряді великих проспективних досліджень. В одному з них, що включало 16288 чоловіків та 7328 жінок, встановлена пряма залежність між індексом маси тіла (ІМТ), вмістом загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛП низької щільності (ХС ЛПНЩ), глюкози в крові та рівнем АТ. Показано також, що навіть при незначному ожирінні (ІМТ на рівні верхньої межі норми між 20-25 кг/м<sup>2</sup>) ризик розвитку коронарного атеросклерозу збільшується в п'ять разів, і паралельно зростає ризик розвитку ЦД 2-го типу [18].

Уявлення про сполучений розвиток чинників ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та ЦД вперше сформульовано в літературі в 1923 р. і ґрунтувалося на частому поєднанні гіперглікемії, гіпертензії та гіперурикемії в певних групах пацієнтів [11]. Згодом до цього комплексу додані ожиріння та гіперліпідемія [6]. У 1988 р. Gerald Reaven систематизував концепцію комплексності чинників ризику ІХС у вигляді «синдрому X» або

«синдрому інсулінорезистентності (ІР)» [14]. Відповідно до точки зору G.Reaven, основою синдрому ІР є зниження чутливості до інсуліну в поєднанні з супутніми гіперінсулінемією та атерогенною дисліпідемією [15, 16]. Показано, що між найважливішими компонентами синдрому ІР існує чіткий взаємозв'язок, і чим більший ступінь зниження чутливості до інсуліну, тим вище вміст інсуліну і ризик розвитку інших порушень, пов'язаних з гіперінсулінемією [10]. Навпаки, чим більше вираженість і спектр порушень, як метаболічних, так і функціональних, тим вище ризик наявності ІР [17].

У розвиток цієї концепції інші дослідники запропонували більш розширене трактування природи синдрому з включенням у число його компонентів також ожиріння, ЦД 2-го типу, дисліпідемії, гіпертензії та ряду чинників, вторинних по відношенню до ожиріння, перш за все – вісцерального [8]. Показано, що для осіб із синдромом ІР характерний розвиток особливої патогенетичної форми ІХС, відмінностями якої є гострий початок захворювання, швидке прогресування та розвиток кінцевих точок, незважаючи на помірне стенозування коронарних артерій. Відмінними особливостями цієї форми ІХС є також відсутність значної гіперхолестеринемії (ГХЕ), наявність гіпертригліцеридемії (ГТЕ) та виражені порушення метаболізму вуглеводів, часте поєднання з ожирінням та гіпертензією, тобто є ознаками, сукупність яких лягла в основу концепції МС.

Об'єднання чинників ризику ІХС в єдиний синдром є нагальним для оцінки інтегральної величини ризику, оскільки до його компонентів віднесені практично всі порушення, які беруть участь у патогенезі ІХС або є її чинниками ризику. Проте залишається дискусійним, чи є ці компоненти патогенетично взаємопов'язаними,

чи їх об'єднує тільки висока поширеність та значимість як механізмів атерогенезу, патогенезу ІХС та ЦД. До теперішнього часу не припиняється дискусія відносно того, чи не є МС штучним поняттям, що об'єднує незалежні чинники атерогенезу за принципом випадкового збігу, чи МС має єдину патогенетичну основу [5]. В усякому разі, до теперішнього часу не існує специфічного підходу до лікування осіб із МС та фармакотерапії, яка була б специфічною по відношенню до нього [9].

Якщо враховувати, що в основі розвитку МС лежить ІР, то принцип лікування осіб із МС повинен бути орієнтованим, перш за все, на усунення причин, які зумовлюють розвиток ІР. Цей принцип терапії ще не має широкого поширення, проте в окремих дослідженнях його зумовленість та ефективність вже отримала незаперечне підтвердження.

Оскільки патогенетичною основою ІР є, за даними більшості дослідників, запалення та внутрішньоклітинне порушення обміну ліпідів, то вплив саме на ці чинники розглядається як принциповий підхід до терапії осіб із порушеною чутливістю до інсуліну [7, 19]. Фундаментальними дослідженнями встановлено, що регуляція цих процесів знаходиться під регуляторним контролем так званих «рецепторів активатора проліферації пероксисом – PPARs», які через відповідні чинники транскрипції визначають інтенсивність експресії генів, відповідальних як за запалення, так і за активність ферментів, що беруть участь у метаболізмі ліпідів [20, 21, 22].

Дія PPARs здійснюється через ретиноїдні рецептори X (RXR), а транскрипційний контроль – за рахунок утворення гетеродимеру PPAR/RXR. До числа лігандів PPARs відноситься велика кількість природних та синтетичних утворень; до природних відносяться ендогенні продукти метаболізму жирних кислот, до синтетичних – ліпідознижувальні препарати, фібрати та тiazолідинедіони [12].

**Мета дослідження.** Визначити, в якій мірі застосування піоглітазону здатне в умовах моделювання синдрому ІР зменшувати вираженість або запобігати розвитку всіх його основних компонентів: зниження чутливості до інсуліну, проатерогенну дисліпідемію, порушення обміну глюкози, активацію системного запалення та оксидантного стресу.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили на 30 кролях породи шиншила масою 2,5-3,0 кг, яких утримували на стандартній дієті віварію і яким застосовували синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон із розрахунку 15 мкг/кг. Кролі були розподілені на дві підгрупи: 1-а підгрупа (15 кролів) отримувала дексаметазон протягом 16 тижнів. Через вісім тижнів одночасно із застосуванням дексаметазону кролям призначали піоглітазон (Піоглар, фірми Ranbaxy, Індія) по 0,55 мг на 1 кг маси *per os* щоденно протягом восьми тижнів.

Кролям 2-ї підгрупи (15 кролів) одночасно із застосуванням дексаметазону призначали піоглі-

тазон (Піоглар, фірми Ranbaxy, Індія) по 0,55 мг на 1 кг маси *per os* щоденно протягом восьми тижнів.

Збір крові здійснювали у вихідному стані та через кожні два тижні протягом 16 тижнів дослідження ранком натще. У крові досліджували вміст ліпідів (ХС, ТГ та вільних жирних кислот), спектр ЛП крові. Наявність і вираженість системного запалення оцінювали за вмістом у крові С-реактивного протеїну (СРП) та активністю моноцитів (МЦ) крові, про яку судили за внутрішньоклітинним вмістом малонового альдегіду (МА). Як показники активності оксидантного стресу визначали вміст у плазмі МА та активність каталази [1]. Чутливість до інсуліну оцінювали за допомогою підшкірного інсулінового тесту за змінами концентрації в крові глюкози та ТГ через 60 хв після введення інсуліну, а також за рівнем у крові глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Біохімічні дослідження вмісту ліпідів, глюкози крові, СРП проведені з використанням реагентів фірми “BioSystems” на полуавтоматичному біохімічному аналізаторі “BioSystems BTS-330.Вміст HbA<sub>1c</sub>” визначали із застосуванням стандартних наборів фірми “PLIVA – Lachema a. s.” (Чехія) на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 443 нм. Атерогенність плазми, яка залежала від вмісту модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ, тестували за допомогою культури мишачих макрофагів (ММ) [3].

Активність ангіотензинперетворюючого ферменту в плазмі крові визначали експресметодом із використанням як субстрату фурилакритоїл-фенілаланіл-гліцил-гліцин (ФАПГГ) (“Sigma”, США), трис(оксиметил)-амінометан, хлорид натрію, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА) (“Мерк”, Німеччина). Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у плазмі крові проводили з використанням різних концентрацій поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон за модифікованим холодовим методом [2]. Проводили визначення вмісту ХС та ТГ у ЦІК [4].

Досліди проводили з дотриманням вимог Страсбурзької Конвенції щодо використання хребетних тварин в експерименті. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою критерію t-Стьюдента (пакет статистичної обробки Microsoft Excel).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Застосування дексаметазону супроводжувалося розвитком всього комплексу системних порушень, які розглядаються як прояви „синдрому ІР”. Застосування дексаметазону в кролів супроводжувалося зменшенням реакції на підшкірне введення інсуліну за рівнем глюкози крові. Якщо у вихідному стані ця реакція через 60 хв після введення інсуліну становила 50 %, то через вісім тижнів вона становила 9 %, що свідчило про зниження системної чутливості до інсуліну на 82 % (P<0,001). Чутливість гепатоцитів до інсуліну, яку оцінювали за змінами рівня ТГ у крові через

Таблиця 1

**Зміни досліджуваних показників у кролів з експериментальною моделлю синдрому інсулінорезистентності, відтвореної за допомогою дексаметазону, на тлі застосування піоглітазону в режимі лікування**

Показники М±м, р	Вихідне значення	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 6 тижнів	Через 8 тижнів
ХС загальний (ммоль/л)	2,59±0,20	2,27±0,16 >0,05	1,97±0,13 <0,05	1,63±0,12 <0,001	1,41±0,11 <0,001
ТГ (ммоль/л)	1,20±0,10	0,98±0,06 >0,05	0,87±0,04 <0,01	0,74±0,04 <0,001	0,69±0,03 <0,001
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	0,51±0,04	0,52±0,03 >0,05	0,71±0,04 <0,01	0,81±0,04 <0,001	0,88±0,05 <0,001
ХС ЛПДНЩ (мволь/л)	0,55±0,04	0,45±0,02 <0,05	0,40±0,02 <0,01	0,34±0,01 <0,001	0,31±0,01 <0,001
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	1,53±0,1	1,30±0,07 >0,05	0,86±0,05 <0,001	0,48±0,02 <0,001	0,22±0,01 <0,001
ТГ/ХС ЛПВЩ (ум.од.)	2,36±0,17	1,89±0,14 <0,05	1,23±0,08 <0,001	0,91±0,05 <0,001	0,78±0,04 <0,001
Інд. атероген. (ум.од.)	4,08±0,33	3,37±0,21 >0,05	1,78±0,11 <0,001	1,01±0,07 <0,001	0,60±0,03 <0,001
Акт. АПФ (мккат/л)	55,65±3,22	35,8±2,15 <0,001	36,71±2,11 <0,001	22,40±1,55 <0,001	20,76±1,23 <0,001
ВЖК (ммоль/л)	0,46±0,04	0,39±0,03 >0,05	0,29±0,01 <0,01	0,27±0,01 <0,01	0,27±0,01 <0,01
СРП (мг/л)	10,66±0,95	9,60±0,76 >0,05	8,22±0,61 <0,05	6,55±0,32 <0,001	3,42±0,12 <0,001
МА МЦ (мкмоль/мг білка)	3,57±0,33	3,13±0,21 >0,05	2,62±0,18 <0,01	1,89±0,11 <0,001	1,88±0,10 <0,001
МА плазми (мкволь/л)	1,44±0,1	1,05±0,07 <0,01	1,06±0,08 <0,01	0,96±0,05 <0,001	0,88±0,03 <0,001
ЦІК (ум.од.)	884±44	679,3±31,4 <0,01	484,0±28,1 <0,001	364,5±25,9 <0,001	276,1±18,3 <0,001
ХС ЦІК (мг/дл)	33,68±2,75	28,45±2,01 >0,05	22,18±1,16 <0,01	17,4±1,05 <0,001	12,8±0,71 <0,001
ТГ ЦІК (мг/дл)	32,74±3,01	22,14±2,02 <0,01	20,09±1,86 <0,01	15,37±1,12 <0,001	10,45±0,87 <0,001
Акт. каталази (мккат/л)	6,15±0,23	7,13±0,55 >0,05	7,75±0,63 <0,05	7,95±0,67 <0,05	7,9±0,65 <0,05
Глюкоза (ммоль/л)	7,0±0,59	6,89±0,40 >0,05	6,45±0,31 >0,05	6,13±0,27 >0,05	6,03±0,20 >0,05
НbA1c (мкмоль фруктози/г Нb)	4,16±0,31	3,99±0,22 >0,05	2,48±0,18 <0,001	2,4±0,15 <0,001	2,13±0,11 <0,001
ХС ММ (мкг/мг білка)	148,51±7,63	132,7±6,31 >0,05	120,4±6,01 <0,05	92,4±4,08 <0,001	88,5±3,7 <0,001
ТГ ММ (мкг/мг білка)	113,9±7,78	98,4±5,71 >0,05	88,2±4,11 <0,05	69,8±3,24 <0,001	61,3±3,12 <0,001

60 хв після його уведення, починаючи з 2-го тижня, була практично відсутня. Рівень глюкози в крові вірогідно не змінювався (від 6,31±0,30 до 7,00±0,59 ммоль/л), тоді як вміст у крові глікозилюваного гемоглобіну зріс на 201 % (від 1,38±0,08 до 4,16±0,31 мкмоль фруктози/г Нb, P<0,001).

Це супроводжувалося розвитком атерогенної дисліпідемії у вигляді збільшення вмісту в крові ТГ на 67 % відносно вихідного значення (до 1,20±0,10

ммоль/л, P<0,01), вміст загального ХС – на 118 % (до 2,59±0,23 ммоль/л, P<0,001), вміст вільних жирних кислот – на 171 % (до 0,46 ммоль/л±0,04 ммоль/л, P<0,001). Показник співвідношення ТГ/ХС ЛП високої щільності (ЛПВЩ) у цей час був підвищений на 174 %, що розглядається як один із вірогідних ознак наявності ІР. Порушення обміну ліпідів поєднувались із розвитком системного запалення, і вміст СРП у крові зріс у 10 разів наприкінці 8-го тижня відтворення моделі (до

10,66±0,95 мг/л,  $P<0,001$ ), концентрація МА в циркулюючих моноцитах, як показник ступеня їх активації, збільшилася на 301 % ( $P<0,001$ ). Розвиток системної запальної реакції в умовах експериментальної моделі ІР супроводжувався активацією вільнорадикальних процесів. Вміст у плазмі МА прогресивно зростав, перевищуючи вихідний на 251 % через вісім тижнів проведення експерименту (до 1,44±0,1 мкмоль/л,  $P<0,001$ ), у той час як активність каталази крові знизилася на 31 % (до 6,15±0,23 мккат/л,  $P<0,001$ ). Чинником, що поєднував розвиток ІР, метаболічних порушень та системного запалення, було зростання активності ангіотензинперетворювального ферменту на 211 % (до 55,65±3,22 мккат/л,  $P<0,001$ ).

Крім кількісних змін спектра ЛП крові, відмічені також якісні їх порушення у вигляді модифікації. Це проявлялося прогресуючим зростанням вмісту у крові проатерогенних модифікованих ХС ЛПНЩ та ЛП дуже низької щільності (ЛПДНЩ), про що судили за змінами вмісту відповідно ХС та ТГ у ММ. Так, вміст ХС у ММ через вісім тижнів становив 148,51±7,63 мкг/мг білка, що перевищувало вихідне значення більше ніж у 3,5 рази ( $P<0,001$ ). Ще більш інтенсивно зріс вміст ТГ у ММ: максимально – у шість разів – через вісім тижнів застосування дексаметазону (до 113,9±7,78 мкг/мг білка,  $P<0,001$ ). Це вказувало на переважну в даних умовах модифікацію ЛПДНЩ порівнянно з ЛПНЩ.

Модифіковані ЛП набували антигенних властивостей і викликали розвиток аутоімунної реакції, у результаті чого збільшувався вміст ЦІК у плазмі крові, як у цілому, так і окремих фракцій. Інтенсивність імунного запалення зростала в ході експерименту, і приріст кількості ЦІК у крові становив відповідно 133 % та 317 % через шість та вісім тижнів ( $P<0,001$ ). Поряд з цим значно зростав вміст ХС та ТГ у ЦІК, що свідчило про включення до їх складу модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ та про їх значимість як аутоантигенів. Так, вміст ХС у ЦІК був збільшений у піддослідних тварин через вісім тижнів застосування дексаметазону на 304 %, вміст ТГ у ЦІК – більше як у 4 рази ( $P<0,001$ ), що свідчило про значно більшу інтенсивність також імуногенної модифікації ЛПДНЩ.

Застосування піоглітазону в лікувальному режимі в досліджених кролів з експериментальною моделлю ІР сприяло нормалізації чутливості тканин до інсуліну, незважаючи на те, що кролі продовжували отримувати дексаметазон. Протягом восьми тижнів системна чутливість до інсуліну, яка була знижена у 5,5 рази, досягла майже нормального значення, чутливість гепатоцитів до інсуліну відновилася практично до 50 % нормальної, вміст НbA1c у крові знизився вдвічі ( $P<0,001$ ). На 42 % (до 0,27±0,01 ммоль/л) знизився рівень вільних жирних кислот (ВЖК), що свідчило про виразне зростання чутливості адипоцитів до інсуліну ( $P<0,001$ ) (табл. 1).

Суттєво нормалізувався стан метаболізму ЛП крові, зменшилася вираженість діабетичної

дисліпідемії, майже вдвічі знизився рівень загального ХС (до 1,41±0,11 ммоль/л) та ТГ (до 0,69±0,03 ммоль/л), на 73 % збільшився вміст ХС ЛПВЩ, на 85 % зменшився ІА, на 67 % – відношення ТГ/ХС ЛПВЩ ( $P<0,001$ ).

Застосування піоглітазону супроводжувалося також виразним пригніченням системного запалення та оксидативного стресу, про що свідчило зменшення вмісту СРП у плазмі на 68 %, активності моноцитів на 47 % ( $P<0,001$ ). Концентрація в плазмі кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) знизилася на 40 %, активність каталази зросла на 29 %. Ці позитивні зміни значною мірою визначалися зниженням активності ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) на 67 % ( $P<0,001$ ).

Спостерігався також виражений пригнічувальний вплив піоглітазону на проатерогенну та імуногенну модифікацію ЛП крові зі зменшенням показника концентрації модифікованих ЛПНЩ на 40 %, ЛПДНЩ – на 46 %. Вміст ЦІК у крові зменшився на 69 %, значення показника імуногенності ЛПНЩ зменшилось на 62 %, ЛПДНЩ – на 68 % ( $P<0,001$ ).

При застосуванні піоглітазону в профілактичному режимі системна чутливість до інсуліну знизилася значно більш помірно, і наприкінці 8-го тижня залишилася на рівні, який дорівнював 58 % нормального, тоді як у контролі вона знизилася до 18 %. Чутливість гепатоцитів до інсуліну зберігалася на рівні 60 %, тоді як у контролі вона повністю зникла, починаючи з 2-го тижня. Вміст ВЖК у крові, як показник чутливості адипоцитів до інсуліну, підвищився наприкінці 8-го тижня на 107 %, у контролі – на 171 %. У результаті випередження розвитку вираженої ІР рівень НbA1c у крові підвищився значно менше, ніж у контролі (відповідно на 85 та 201 %), тоді як рівень глюкози практично не змінився (табл. 2).

Суттєво менш виражені порушення обміну ЛП крові й ознаки діабетичної дисліпідемії. Так, приріст вмісту загального ХС та ТГ наприкінці 8-го тижня практично вдвічі менший, ніж у контролі, значно менше зниження вмісту ХС ЛПВЩ (на 19 та 39 % відповідно), менш суттєво зросло значення відношення ТГ/ХС ЛПВЩ (97 проти 174 %) та ІА (190 та 871 %).

Застосування піоглітазону в цих умовах виразно запобігало підвищенню запального та оксидативного статусу. Вміст СРП збільшився тільки на 177 %, тоді як у контролі – на 945 %, активність циркулюючих моноцитів зросла відповідно на 107 % та 301 %, концентрація МА в плазмі як показник активності ПОЛ збільшена відповідно на 70 % та 251 %, активність каталази знижена на 20 % та 31 %. Зменшення вираженості цих зрушень і значною мірою залежала від здатності піоглітазону запобігати активації ренін-ангіотензинової системи (РАС), і активність АПФ підвищена в кінці 8-го тижня на 102 %, тоді як у контролі – на 211 %. Паралельно виражено зменшувалася проатерогенна та імуногенна мо-

Таблиця 2

**Зміни досліджуваних показників у кролів з експериментальною моделлю синдрому інсулінорезистентності, відтвореної за допомогою дексаметазону, на тлі застосування піоглітазону в профілактичному режимі**

Показники M±m, p	Вихідне значення	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 6 тижнів	Через 8 тижнів
ХС загальний (ммоль/л)	1,08±0,05	1,32±0,06 <0,01	1,65±0,06 <0,001	1,73±0,07 <0,001	1,76±0,08 <0,001
ТГ (ммоль/л)	0,81±0,07	0,84±0,07 >0,05	0,89±0,07 >0,05	0,91±0,08 >0,05	1,1±0,08 <0,05
ХС ЛПВЦ (ммоль/л)	0,80±0,05	0,78±0,04 >0,05	0,73±0,03 >0,05	0,70±0,03 >0,05	0,65±0,03 >0,05
ХС ЛПДНЦ (ммоль/л)	0,37±0,02	0,38±0,02 >0,05	0,40±0,03 >0,05	0,41±0,03 >0,05	0,50±0,03 <0,01
ХС ЛПНЦ (ммоль/л)	0,1±0,01	0,16±0,01 <0,001	0,52±0,03 <0,001	0,62±0,04 <0,001	0,61±0,04 <0,001
ТГ/ХС ЛПВЦ (ум.од.)	0,86±0,04	1,08±0,06 <0,01	1,22±0,06 <0,001	1,3±0,06 <0,001	1,69±0,07 <0,001
Інд. атероген. (ум.од.)	0,59±0,02	0,69±0,03 >0,05	1,26±0,04 <0,001	1,47±0,05 <0,001	1,71±0,06 <0,001
Акт. АПФ (мккат/л)	16,03±0,78	20,1±1,22 <0,05	23,4±1,25 <0,001	28,7±1,32 <0,001	32,3±1,56 <0,001
ВЖК (ммоль/л)	0,15±0,01	0,22±0,02 <0,01	0,28±0,02 <0,001	0,31±0,03 <0,001	0,31±0,03 <0,001
СРП (мг/л)	1,32±0,05	1,89±0,06 <0,001	2,21±0,07 <0,001	2,89±0,07 <0,001	3,65±0,08 <0,001
ЦІК (ум.од.)	202,1±10,8	210,5±14,4 >0,05	264,9±17,6 <0,01	319,9±20,1 <0,001	428,4±24,2 <0,001
ХС ЦІК (мг/дл)	8,59±0,47	12,6±0,87 <0,01	17,3±0,92 <0,001	20,9±1,43 <0,001	22,3±1,56 <0,001
ТГ ЦІК (мг/дл)	7,68±0,4	11,3±0,52 <0,001	13,5±0,71 <0,001	19,7±1,02 <0,001	21,4±1,22 <0,001
МА МЦ (мкмоль/мг білка)	0,91±0,05	0,98±0,07 >0,05	1,23±0,08 <0,01	1,61±0,09 <0,001	1,88±0,10 <0,001
МА плазми (мкмоль/л)	0,46±0,02	0,51±0,03 >0,05	0,62±0,03 <0,001	0,69±0,03 <0,001	0,78±0,04 <0,001
Акт. каталази (мккат/л)	8,78±0,48	8,12±0,41 >0,05	7,79±0,34 >0,05	7,23±0,32 <0,05	7,05±0,30 <0,01
НbA1c (мкмоль фрукто- зи/г Нb)	1,69±0,08	2,01±0,09 <0,05	2,57±0,11 <0,01	2,89±0,13 <0,001	3,13±0,19 <0,001
ХС МЦ (мкг/мг білка)	48,1±1,23	54,3±1,27 <0,01	65,5±1,56 <0,001	75,4±2,31 <0,001	89,3±3,21 <0,001
ХС ММ (мкг/мг білка)	42,7±1,22	61,2±1,76 <0,001	78,9±2,14 <0,001	82,4±2,56 <0,001	91,2±3,44 <0,001
ТГ ММ (мкг/мг білка)	17,6±1,06	28,6±1,78 <0,001	35,6±2,11 <0,001	51,3±2,42 <0,001	60,4±3,76 <0,001

дифікація ЛП крові, і приріст показника вмісту в ній модифікованих ЛПНЦ на 70 % менший, ніж у контролі, ЛПДНЦ – менший на 44 %. Приріст вмісту ЦІК становив тільки 112 % порівняно зі 314 % у контролі, вміст у них ХС та ТГ зріс на 47 % та 53 % менше, ніж у контрольній серії.

### Висновки

1. Встановлено вірогідне виникнення всіх компонентів синдрому ІР: зниженої чутливості до інсуліну, проатерогенної дисліпідемії, порушеного обміну вуглеводів, системного запалення та оксидативного стресу в умовах застосування

дексаметазону, який здатний викликати пригнічення  $\beta$ -окиснення ліпідів та накопичення токсичних проміжних продуктів їх метаболізму.

2. Застосування на експериментальній моделі синдрому інсулінорезистентності піоглітазону – препарату з вираженими інсулінсинтезуючими властивостями, підтвердило, що всі компоненти синдрому мають єдину патогенетичну основу, якою є зниження чутливості до інсуліну. Тому ІР повинна розглядатися як головна мішень для проведення лікувальних втручань, спрямованих на запобігання та усунення найважливіших компонентів синдрому.

3. Усунення або зменшення вираженості інсулінорезистентності із застосуванням піоглітазону здатне нормалізувати не тільки метаболічний статус, але й зменшити вираженість системного запалення, ПОЛ, проатерогенної та імуногенної модифікації ліпопротеїнів крові.

4. Незважаючи на виражену нормалізуючу дію, застосування піоглітазону, особливо з метою вторинної профілактики синдрому інсулінорезистентності, не супроводжується повною корекцією компонентів синдрому, у результаті чого зберігається їх значна проатерогенна спрямованість.

5. Навіть ефективне патогенетичне лікування синдрому ІР не здатне повністю усувати вплив етіологічного чинника, і для досягнення повного ефекту лікування необхідно поєднувати патогенетичний підхід з етіологічним. До нього відносяться, перш за все, нормалізація дієти зі зменшенням калорійності їжі та вмісту в ній ліпідів, особливо насичених, а також оптимізація маси тіла та підвищення фізичної активності.

**Перспективи подальших досліджень.** Метою подальших досліджень буде підтвердження положення про патогенетичну єдність компонентів синдрому ІР шляхом визначення можливості її відтворення як при первинному порушенні обміну ліпідів, так і при первинному розвитку системного запалення.

### Література

1. Корольок М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Корольок, Л.Г. Иванова, В.Е. Майорова // Леч. дело. – 1988. – № 15. – С. 47-49.
2. Насонов Е.Л. Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 1987. – № 4. – С. 38-45.
3. Тертов В.В. Перитониальные макрофаги как модель для изучения атерогенного потенциала плазмы крови / В.В. Тертов, О.С. Каленич, А.Н. Орехов // Терапевт. арх. – 1990. – № 10. – С. 30-31.
4. Взаимосвязь между уровнем холестеринасодержащих циркулирующих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца / С.А. Уразгильдеева,

Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 17-20.

5. ADA/AHA Scientific Statement. Preventing cardiovascular disease and diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association / R.H. Eckel, R. Kahn, R.M. Robertson, R.A. Rizza // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2943-2946.
6. Alberti K.G. The metabolic syndrome: time to reflect / K.G. Alberti, P. Zimmet // Curr. Diabetes Rep. – 2006. – Vol. 6. – P. 259-261.
7. Associazione di hiperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado / P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo // Acto Diabetol.Lat. – 1967. – Vol. 4. – P. 36-41.
8. Berger J.P. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease / J.P. Berger, T.E. Akiyama, P.T. Meinke // Trends Pharmacol. Sci. – 2005. – Vol. 26. – P. 244-251.
9. Flordellis C.S. New therapeutic options for the metabolic syndrome / C.S. Flordellis, I. Ilias, A.G. Papavassiliou // Trends Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 16. – P. 254-260.
10. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study / S. Kathiresan, J.D. Otvos, L.M. Sullivan [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 20-29.
11. J.B. Meigs Risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: a pivotal role for metabolic factors P.W.F. Wilson // Europ. Heart J. – 2008. – Vol. 10, (suppl.B). – P. B11-B15.
12. Kylin E. Studien hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamie syndrome. Zentralblatt fur innere / E. Kylin // Medizin. – 1923. – Vol. 44. – P. 105-127.
13. Michalik L. Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair / L. Michalik, W. Wahli // J.Clin. Investig. – 2006. – Vol. 116. – P. 598-606.
14. PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of LPS and IFN-gamma target genes in macrophages / J.S. Welch, M. Ricote, T.E. Akiyama [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 6712-6717.
15. Reaven G.M. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595-1607.
16. Reaven G.M. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals / G.M. Reaven // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 34. – P. 49-62.
17. Reaven G.M. The insulin resistance syndrome / G.M. Reaven // Curr. Atheroscler. Rep. – 2003. – Vol. 5. – P. 364-371.
18. Reaven G.M. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight obese individuals / G.M. Reaven // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2005. – Vol. 2. – P. 105-112.

19. Staels B. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists / B. Staels, J.C. Fruchart // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 2460-2470.
20. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally C. Schindler // *Therap. Advan. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 1. – P. 7-19.
21. Tsuchida A. Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) $\alpha$  activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$  and their combination / A. Tsuchida, T. Yamauchi, S. Takekawa // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 3358-3370.

### ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ АГОНИСТА PPA-Г РЕЦЕПТОРОВ

*Л.Л. Вавилова*

**Резюме.** Исследования проведены на экспериментальной модели синдрома ИР, воспроизведенной на кролях путем п/к введения дексаметазона из расчета 15 мкг/кг. Пиоглитазон использовали в лечебном и профилактическом режимах. Введение дексаметазона на протяжении 8 недель сопровождалось развитием основных компонентов синдрома ИР. Выражено угнеталась чувствительность к инсулину, существенно увеличивалось содержание гликозилированного гемоглобина. Параллельно развивалась дислипидемия на фоне активации системного воспаления, оксидантного стресса и модификации липопротеинов (ЛП) со значительным увеличением содержания в крови их атерогенных форм. Применение пиоглитазона сопровождалось устранением или уменьшением выраженности ИР с нормализацией не только метаболического статуса, но и уменьшением выраженности системного воспаления, ПОЛ, проатерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови. Эти данные позволяют рассматривать пиоглитазон не только как антидиабетическое средство, но и как перспективный препарат в лечении метаболического синдрома и профилактике атеросклероза.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, диабетическая дислипидемия, системное воспаление, модифицированные липопротеины.

### CHANCES OF CORRECTING INSULIN RESISTENCE AND CONCOMITANT METABOLIC DISORDERS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS BY MEANS OF THE AGONIST OF PPA- $\gamma$ RECEPTORS

*L.L. Vavilova*

**Abstract.** The trials were performed on an experimental model of the IP syndrome which was reproduced on rabbits by means of a subcutaneous introduction of dexametazon at a rate of 15 mg/kg. Pioglytazon was used in the therapeutic and preventive regimens. The use of Dexametazon during 8 weeks was accompanied with the development of the basic components of the IP syndrome. Insulin susceptibility was sharply inhibited, the blood content of glycosylated hemoglobin considerably increased. Dyslipidenmia developed simultaneously with a underlying activation of a systemic inflammation, oxidant stress and a modification of liroproteins (LPs) with a considerable increase of the blood content of their atherogenic forms. The use of Pioglytazon was accompanied with an elimination or a decrease of the marked character of IP with a normalization of not only the metabolic status, but with a decrease of the marked character of the systemic inflammation, lipid peroxide activation, proatherogenic and immunogenic modification of the blood LPs. These findings enable to regard Pioglytazon not only as an antidiabetic agent, but as a perspective preparation in the treatment of metabolic syndrome and preventing atherosclerosis.

**Key words:** metabolic syndrome, diabetic dyslipidemia, systemic inflammation, modified lipoproteins.

NSC 'The Institute of Cardiology named after M.D.Strazhesko of Ukraine's NAMS (Kyiv)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 7-13

Надійшла до редакції 19.01.2012 року