

Вплив препарату системної ензимотерапії на компоненти синдрому інсулінорезистентності в умовах експерименту

В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: системне запалення, синдром інсулінорезистентності, експериментальна модель, системна ензимотерапія

Досвід численних сучасних експериментальних та клінічних досліджень свідчить про те, що патогенез атеросклерозу не обмежується лише одним провідним чинником, як вважали раніше, а має комплексний характер. Більше того, дослідженнями останніх років встановлено нерозривність взаємозв'язку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та серцевої патології, що дозволило розглядати ЦД 2-го типу як ендокринологічний еквівалент ішемічної хвороби серця (ІХС) [6].

Такий підхід привів до формування концепції метаболічного синдрому (МС), що поєднує найважливіші фактори патогенезу атеросклерозу: дисліпідемію, інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, артеріальну гіпертензію, системне запалення, оксидантний стрес, активацію системи зсідання крові.

Вже більш ніж 10 років тому висловлено припущення, що поєднання основних серцевих чинників ризику виникає не випадково, а є наслідком їх патогенетичної пов'язаності. При цьому поєднання низки компонентів синдрому підвищує ризик значно більше, ніж можна очікувати від додавання величин ризиків кожного з них. Тому наявність МС має вищу діагностичну та прогностичну цінність, ніж просто арифметична сума ефектів кожного його компонента, оскільки їх ефекти можуть не тільки володіти адитивною дією, а й посилювати один одного [4].

До сьогодні в дослідників немає єдиної думки щодо патогенетичної основи МС і як наслідок – питання щодо принципу лікування осіб з цією патологією не вирішено. Частина фахівців розцінюють МС як поєднання незалежних чинників атерогенезу, засноване на прин-

ципі випадкового збігу з відповідною посимптомною терапевтичною тактикою його ведення [9]. Інша частина дослідників поділяє думку G. Reaven, за якою в основі розвитку синдрому лежить порушення чутливості тканин до інсуліну [7, 14, 15]. Такий підхід визначає необхідність впливу на чинники, що призводять до розвитку ІР тканин.

За результатами досліджень останніх років встановлено, що ІР має багатофакторну природу, проте основною причиною її розвитку є запалення з накопиченням у крові медіаторів запалення, перш за все фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що підтверджується наявністю чіткої кореляційної залежності між їх концентрацією в крові та ознаками синдрому ІР [8, 12, 13]. Відомо, що ФНП- α має прямий пригнічувальний вплив на передавання інсулінового сигналу в клітину, такі ж властивості має і білок гострої фази – С-реактивний протеїн (СРП) [5, 18]. Крім того ФНП- α активує ліпогенез зі зростанням внутрішньоклітинного вмісту вільних жирних кислот (ВЖК) та реалізацією їх цитотоксичного ефекту, передусім здатності викликати розвиток ІР.

Наведені дані свідчать, що системне запалення може лежати в основі зниження чутливості до інсуліну з розвитком комплексу метаболічних порушень, відомих як «синдром ІР або МС», який є патогенетичною основою атеросклерозу. Крім того, це означає, що пригнічення системного запалення може бути одним із реальних шляхів попередження чи усунення всього комплексу факторів синдрому ІР та зниження ризику розвитку ІХС [16].

Останніми роками в лікуванні захворювань, які поєднуються з вираженою активацією запалення, широко застосовують системну ензимотерапію (СЕТ). Встановлено ефективність СЕТ у комплексній терапії ревматоїдного артриту, системного червоного вовчаку та остеоартрозу [2]. Крім того, в низці робіт відзначено, що застосування СЕТ на тлі основної терапії ІХС зменшувало кількість нападів стенокардії, поліпшувало толерантність до фізичного навантаження та ліпопротеїновий склад крові у таких хворих [1, 3].

Наявність у препаратів СЕТ вираженого протизапального ефекту, здатності нормалізувати ліпідний спектр крові, стало основою для проведення експериментального дослідження, в якому на моделі синдрому ІР досліджували ефективність СЕТ у запобіганні його розвитку та пригніченні основних метаболічних порушень з визначенням механізмів цього ефекту.

Мета роботи – визначити в експериментальних умовах наявність та характер залежності між інтенсивністю системного запалення та основними компонентами синдрому інсулінорезистентності; встановити можливість запобігання їх виникненню або їх усунення шляхом пригнічення інтенсивності запального компонента за допомогою препарату системної ензимотерапії.

Матеріал і методи

Дослідження проведено у хронічному експерименті на 40 кролях породи Шиншила, які перебували на збагаченій ліпідами дієті протягом 8 тиж. Підвищеного вмісту жирів у раціоні досягали за допомогою додавання до стандартного харчування молочних вершків у розрахунку 0,75 г на 1 кг маси. Досліджувані тварини були розділені на дві групи: 1-ша – 10 кролів, що отримували препарат СЕТ у режимі профілактики з першого дня перебування на високоліпідній дієті, 2-га – 10 кролів, які отримували протизапальну терапію з 5-го тижня перебування на високоліпідній дієті. Контрольну групу становили 20 кролів, які не отримували лікування. Препарат СЕТ призначали в дозі, що відповідає стандартній терапевтичній дозі у людини.

Всім тваринам проводили забір венозної крові на початку дослідження та через 4 і 8 тиж експерименту для оцінки прозапального статусу (визначали рівні СРП, активність моноцитів (МЦ) за рівнем внутрішньоклітинного малонового діальдегіду (МДА)), процесів вільнорадикального

окиснення ліпідів (за вмістом МДА у плазмі крові), активності ренін-ангіотензинової системи (шляхом визначення активності ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)). Крім того, оцінювали показники ліпідного обміну шляхом встановлення рівнів ВЖК, холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїнів у крові, а також розраховували індекс атерогенності (ІА) як відношення рівня ТГ до холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Порушення метаболізму вуглеводів виявляли за змінами вмісту в крові глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Для визначення чутливості до інсуліну використовували підшкірний інсуліновий тест: за динамікою рівня глюкози на 30-й хвилині після введення гормону (0,2 МО на 1 кг маси) оцінювали системну чутливість до інсуліну. Про чутливість до інсуліну гепатоцитів свідчили зміни рівнів ТГ крові [10, 17]. Рівень ВЖК натще був опосередкованим критерієм чутливості до інсуліну жирової тканини [11].

Отримані результати опрацьовували статистично із застосуванням пакета Microsoft Excel, шляхом обчислення середнього арифметичного (М) та похибки середнього арифметичного (m). Достовірність різниці показників визначали за допомогою критерію достовірності Р, розрахованого за t-критерієм Стьюдента. Різницю показників у різні періоди дослідження вважали достовірними при $P < 0,05$. Для виявлення зв'язків між показниками застосовано парний кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

Перебування кролів на збагаченій ліпідами дієті призводило до активації системного запалення з розвитком оксидантного стресу та метаболічних порушень, характерних для синдрому ІР (таблиця). Відзначено зростання концентрації в крові СРП – маркера системного запалення та одного з найважливіших білків гострої фази вже на 4-му тижні у 7,7 разу (з $(1,75 \pm 0,11)$ до $(13,60 \pm 0,70)$ мг/л, $P < 0,001$) та збільшення у 18 разів його рівня в кінці 8-го тижня дослідження ($P < 0,001$). Паралельно реєстрували зростання внутрішньоклітинного вмісту МДА у МЦ, що циркулюють, у 5 разів в кінці 8-го тижня порівняно з вихідними показниками (з $(0,98 \pm 0,06)$ до $(3,63 \pm 0,19)$ мкмоль/мг білка, $P < 0,001$), що свідчило про активацію МЦ крові.

Активация системного запалення супроводжувалася розвитком оксидантного стресу, про що

свідчило прогресивне зростання концентрації в крові МДА – кінцевого продукту вільнорадикального окиснення (ВРО) ліпідів як через 4, так і через 8 тиж відповідно у 5,0 та 7,4 разу ($P < 0,001$). Одним із важливих факторів, що визначали розвиток запалення і збільшення інтенсивності ВРО, було зростання активності АПФ на 62 та 150 % відповідно через 4 та 8 тиж експерименту ($P < 0,001$).

Паралельно з прогресуванням прозапального статусу спостерігали розвиток системної ІР та характерних для неї метаболічних реакцій. При проведенні підшкірного інсулінового тесту виявлено зниження системної чутливості до інсуліну на 86 % на заключному етапі експерименту ($P < 0,001$). У результаті розвитку ІР відзначено зростання концентрації HbA1c (до $(5,38 \pm 0,30)$ мкмоль фруктози/1г Hb через 4 тиж та до $(10,27 \pm 0,61)$ мкмоль фруктози/1 г Hb через 8 тиж порівняно з вихідним показником ($(2,83 \pm 0,18)$ мкмоль фруктози/1 г Hb, $P < 0,001$) та зростання вмісту глюкози у 1,5 та 1,9 разу через 4 та 8 тиж (відповідно до $(11,27 \pm 0,62)$ та $(13,76 \pm 0,81)$ ммоль/л) порівняно з вихідним показником ($(7,34 \pm 0,46)$ ммоль/л, $P < 0,001$).

Ці зміни поєднувалися з розвитком проатерогенної дисліпідемії, найважливішим показником якої були поява та прогресивне наростання гіпертригліцеридемії в результаті зростання вмісту холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) у крові. Вже через 4 тиж концентрація ТГ у крові збільшилася більш ніж у 2,5 разу (з $(0,74 \pm 0,05)$ до $(1,84 \pm 0,10)$ ммоль/л, $P < 0,001$) та у 3,4 разу – наприкінці дослідження (до $(2,49 \pm 0,15)$ ммоль/л, $P < 0,001$). Аналогічно зростав і вміст ХС ЛПДНЩ ($P < 0,001$). Ці зміни поєднувалися зі зниженням вмісту ХС ЛПВЩ у 1,4 разу та зростанням концентрації холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у 3,4 разу через 8 тиж експерименту ($P < 0,001$). В результаті ІА, який розраховували за відношенням ТГ/ХС ЛПВЩ, зріс у 5,7 разу наприкінці дослідження (до $9,75 \pm 0,89$ через 8 тиж порівняно з $1,71 \pm 0,17$ на початку дослідження, $P < 0,001$). Крім того, зростав рівень загального ХС (до $(1,85 \pm 0,12)$ ммоль/л через 4 тиж та до $(2,32 \pm 0,14)$ ммоль/л – через 8 тиж порівняно з вихідним значенням ($(0,98 \pm 0,06)$ ммоль/л, $P < 0,01$).

Окрім кількісних змін ліпопротеїнів крові, було відзначено і якісне їх порушення у вигляді атерогенної модифікації. Модифіковані ліпопротеїни набували антигенних властивостей та

викликали розвиток імунної реакції, в результаті чого концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) збільшилася у 3,3 разу через 4 тиж та у 5,7 разу – через 8 тиж експерименту ($P < 0,001$). Через 4 та 8 тиж значно збільшилися рівні ХС у ЦІК (відповідно у 2,8 та 4,4 разу, $P < 0,001$) та ТГ у ЦІК (відповідно у 2,9 та 5,6 разу, $P < 0,001$), що свідчило про включення модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ у ЦІК як автоантигенів.

Проведений парний кореляційний аналіз встановив тісний прямий зв'язок між концентрацією СРП та вмістом ТГ у ЦІК ($r = 0,9$; $P < 0,01$), а також між рівнем СРП та вмістом HbA1c ($r = 0,73$; $P < 0,02$), глюкози ($r = 0,6$; $P < 0,05$) та ІА ($r = 0,52$; $P < 0,05$).

Таким чином, дані, отримані в контрольній групі, свідчили про розвиток вираженого системного запалення та комплексу метаболічних порушень, характерних для синдрому ІР, які обумовлюють його проатерогенний вплив. Крім того, результати вказують на домінуючу роль запалення в розвитку цього синдрому. Ці дані дозволили припустити можливість корекції метаболічних та функціональних порушень, що виникають в умовах запалення та як наслідок ІР, шляхом застосування протизапальної терапії, зокрема препаратів СЕТ.

Для перевірки цього припущення застосували препарат СЕТ на тлі експериментальної моделі синдрому ІР, як у режимі профілактики з першого дня перебування тварин на високоліпідній дієті, так і в режимі лікування – з 5-го тижня перебування на високоліпідній дієті, на тлі вже виражених ознак синдрому.

Значний протективний ефект СЕТ спостерігали при застосуванні її з першого дня перебування тварин на збагаченій ліпідами дієті. Так, вміст СРП через 4 тиж у групі тварин, що отримували препарат СЕТ, практично не відрізнявся від концентрації СРП, визначеної у тварин без лікування. Через 8 тиж застосування препарату запобігало підвищенню вмісту СРП майже у 4 рази порівняно з контрольною групою ($P < 0,001$). Суттєво знизився під впливом СЕТ і приріст активації МЦ: на 48 % через 4 тиж та на 57 % – через 8 тиж. Різко послаблювалася активація ВРО, а вміст МДА в плазмі був меншим в 2,6 разу через 4 тиж ($P < 0,001$) та в 3,7 разу – через 8 тиж ($P < 0,001$). Зниженню прозапальних властивостей плазми сприяла здатність препарату СЕТ запобігати активації АПФ більш ніж на 40 % через 8 тиж дослідження ($P < 0,01$).

Таблиця

Зміни показників запального та метаболічного статусів протягом 8 тижнів перебування кролів на збагаченій ліпідами дієті

Показник	Величина показника (M±m)		
	на початку дослідження	через 4 тиж	через 8 тиж
СРП, мг/л	1,75±0,11	13,60±0,74	32,03±2,22
МДА сироватки, мкмоль/л	0,45±0,03	2,26±0,11	3,35±0,18
Активність АПФ, мккат/л	15,21±0,86	24,68±1,20	38,08±2,08
ВЖК, ммоль/л	0,11±0,01	0,44±0,03	0,56±0,03
Загальний ХС, ммоль/л	0,98±0,06	1,85±0,12	2,32±0,14
ТГ, ммоль/л	0,74±0,05	1,84±0,10	2,49±0,15
ІА	1,71±0,17	5,98±0,63	9,75±0,89
Глюкоза, ммоль/л	7,34±0,46	11,27±0,62	13,76±0,81
HbA1c, мкмоль фруктози/1 г Hb	2,83±0,18	5,38±0,30	10,27±0,61
ЦІК, ум. од.	215,1±6,8	699,1±25,6	1231,4±47,6
ХС у ЦІК, ум. од.	8,30±0,44	23,00±1,22	36,50±1,90
ТГ у ЦІК, ум. од.	7,10±0,36	20,50±1,45	40,10±1,88

Примітка. Різниця всіх показників через 4 і 8 тиж достовірна порівняно з такими на початку дослідження ($P < 0,001$).

Зниження активності системного запалення та вільнорадикальних процесів у групі застосування СЕТ поєднувалося зі значним захисним впливом на розвиток ІР. За результатами підшкірного інсулінового тесту системна ІР знижувалася у 2,5 разу менш виражено, ніж у групі контролю, а чутливості гепатоцитів до інсуліну в групі контролю, починаючи з 4-го тижня експерименту, практично не виявлено, тоді як при профілактичному застосуванні СЕТ вона становила 42 % нормального значення ($P < 0,001$). Це запобігало розвитку вираженої гіперглікемії: рівень глюкози був майже на 20 %, а рівень HbA1c – на 48 % нижчим, ніж у групі без застосування СЕТ ($P < 0,001$).

Профілактичне застосування СЕТ мало виражений захисний метаболічний та антиатерогенний вплив. ІА збільшувався менш виражено порівняно з групою без лікування – на 52 та 65 % відповідно через 4 та 8 тиж ($P < 0,001$), що свідчило про запобігання розвитку дисліпідемії. На 30 та 50 % менше зростав вміст у крові загального ХС, ТГ та ХС ЛПДНЩ ($P < 0,01$), на 57 і 73 % менше зросла концентрація ЦІК ($P < 0,001$), на 36 і 62 % – вміст у них ХС ($P < 0,001$), на 40 і 64 % – ТГ ($P < 0,001$).

Застосування СЕТ з 5-го тижня перебування тварин на збагаченій ліпідами дієті також супро-

воджувалося закономірним і вираженим протективним ефектом, перш за все протизапальним. Вміст СРП у плазмі був приблизно втричі меншим, ніж у контролі, зростання активності МЦ було меншим на 40 % через 8 тиж ($P < 0,005$). На 30 % менше зростала активність АПФ ($P < 0,001$), на 20 % – інтенсивність ВРО ліпідів та вміст у крові його кінцевого продукту – МДА ($P < 0,05$). У результаті відзначено відновлення чутливості тканин до інсуліну. Системна чутливість до інсуліну знизилася втричі менш виражено, чутливість гепатоцитів зберігалася на рівні 30 % від нормального, тоді як її практично зовсім не було у тварин контрольної групи, зростання ВЖК у крові було меншим на 40 %, що свідчило за пропорційно більш виражену чутливість адипоцитів до інсуліну. Як результат, на 27 % пригнічувався приріст вмісту глюкози крові, на 26 % – HbA1c ($P < 0,001$). Суттєво менш вираженими були вияви дисліпідемії, на 20 % менше збільшувався ІА ($P < 0,01$), на 40 % менше зріс вміст у крові ТГ і ХС ЛПДНЩ ($P < 0,01$), на 28 % – загального ХС ($P < 0,01$). Відзначено також виражений антиатерогенний вплив СЕТ, пригнічення імуногенної модифікації ліпопротеїнів – приріст кількості ЦІК був меншим на 16 %, ніж у контролі ($P < 0,001$), вміст у них ХС та ТГ був меншим відповідно на 36 та 34 % ($P < 0,001$).

Вплив протизапальної терапії на метаболічні порушення в групі її застосування з 5-го тижня підтвердився після проведеного парного кореляційного аналізу. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між СРП і HbA1c ($r=0,73$; $P < 0,02$), глюкозою ($r=0,6$; $P < 0,05$), ІА ($r=0,6$; $P < 0,05$), концентрацією ВЖК ($r=0,47$; $P < 0,05$).

Встановлено тісний взаємозв'язок між рівнями прозапальних маркерів та антигенним навантаженням плазми крові (коефіцієнт кореляції між концентрацією СРП та ХС у ЦІК перевищував 0,9).

Висновки

1. Таким чином, результати дослідження свідчать, що перебування тварин на високоліпідній дієті призводило до вираженої активації системного запалення у поєднанні з розвитком метаболічних порушень, характерних для синдрому інсулінорезистентності.

2. Застосування препарату системної ензимотерапії паралельно з утриманням тварин на високоліпідній дієті приводило до вираженого

пригнічення системного запалення та оксидантного стресу, активності ренін-ангіотензинової системи, послаблення імунної реактивності. Закономірно відзначали відновлення чутливості тканин до інсуліну, нормалізацію рівнів ліпідів та ліпопротеїнів крові, послаблення проатерогенної та імуногенної модифікації ліпопротеїнів. Ефективність системної ензимотерапії зростала паралельно до тривалості дослідження та визначалася терміном її застосування.

3. Встановлено чіткий зв'язок між інтенсивністю запального процесу та ступенем вираження зниження чутливості тканин до інсуліну, а також інших компонентів синдрому інсулінорезистентності, який зберігався і на тлі застосування протизапальної терапії. Ці дані дозволяють оцінювати комплексний вплив препаратів системної ензимотерапії в умовах синдрому інсулінорезистентності за змінами показників запального процесу без визначення ступеня вираження впливу на окремі компоненти, що не завжди доступно у клінічній практиці.

Література

1. Коваленко В.Н., Мазуров В. И., Стернин Ю.И. и др. Характер и механизмы защитного действия системной энзимотерапии в экспериментальном воспроизведении синдрома инсулинорезистентности // Профилактическая и клиническая медицина.– 2010.– № 3–4 (36–37).– С. 93–98.
2. Мазуров В.И., Лила А.М., Стернин Ю.И., Раймуев К.В. Системная энзимотерапия в комплексном лечении ревматических заболеваний // Системная энзимотерапия. Матер. II межд. конференции.– М., 1996.– С. 37–42.
3. Следзевская И.К., Бабий Л.Н., Щербак Я.Ю. и др. Системная энзимотерапия как метод вторичной профилактики у больных, перенесших ИМ // Материалы симпозиума «Системная энзимотерапия. Биохимические основы применения в кардиологии».– К., 1998.– С. 54–65.
4. Cefalu W.T. Insulin resistance and cardiometabolic risk // Atlas of cardiometabolic risk / Ed. W.T.Cefalu, Ch. P. Cannon.– N.-Y., London, 2007.– P. 27–37.
5. Ford E.S. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from The National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000 // Circulation.– 2003.– Vol. 108.– P. 1053–1058.
6. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of evidence // Diabetes Care.– 2005.– Vol. 28.– P. 1769–1778.
7. Girman C.J., Dekker J.M., Rhodes T. et al. An exploratory analysis of criteria for the metabolic syndrome and its prediction of long-term cardiovascular outcomes. The Hoorn Study // Amer. J. Epidemiology.– 2005.– Vol. 162, № 5.– P. 438–447.
8. Glund S., Deshmukh A., Long Y.C. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle // Diabetes.– 2007.– Vol. 56.– P. 1930–1937.
9. Kahn R. Is the metabolic syndrome a real syndrome? Metabolic syndrome: is it syndrome? Does it matter? // Circulation.– 2007.– Vol. 115.– P. 1806–1811.
10. Kawai T., Ito T., Ohwada K. et al. hereditary postprandial hypertriglyceridemic rabbit exhibits insulin resistance and central obesity // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2006.– Vol. 45.– P. 605–614.
11. Maeda K., Cao H., Kono K. et al. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes // Cell. Metab.– 2005.– Vol. 1.– P. 107–119.
12. Moller D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // Trends. Endocrinol. Metab.– 2000.– Vol. 11.– P. 212–217.
13. Moller D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // Trends. Endocrinol. Metab.– 2000.– Vol. 11.– P. 212–217.
14. Reaven G.M. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome // Diabetes. Care.– 2004.– Vol. 27.– P. 1011–1012.
15. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metabol.– 2003.– Vol. 88, № 6.– P. 2399–2403.
16. Steinberg G.R. Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance // Cell Cycle.– 2007.– Vol. 6.– P. 888–894.
17. Strang B.D., Bertics S.J., Grummer R.R., Armentano L.E. Relationship of triglyceride accumulation to insulin clearance and hormonal responsiveness in bovine hepatocytes // J. Dairy. Sci.– 1998.– Vol. 81.– P. 740–747.
18. Ye X., Yu Z., Li H. et al. Distribution of C-reactive protein in its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 49 – P. 1798–1805.

Надійшла 12.12.2013 р.

Влияние препарата системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности в условиях эксперимента

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – определить в экспериментальных условиях наличие и характер зависимости между интенсивностью системного воспаления и основными компонентами синдрома инсулинорезистентности (ИР), а также установить возможность их предупреждения или устранения путем угнетения интенсивности воспалительного компонента при помощи препарата системной энзимотерапии (СЭТ).

Материал и методы. Исследование проведено на 40 кроликах, которые находились на обогащенной липидами диете в течение 8 нед. Исследуемые животные были разделены на две группы: 1-я – 10 кроликов, которые получали препарат СЭТ с первого дня перевода на высоколипидную диету, 2-я – 10 кроликов, которые получали препарат СЭТ с 5-й недели пребывания на высоколипидной диете. Контрольную группу составили

20 кроликов, которые не получали лечения. Всем животным определяли провоспалительный статус, процессы свободнорадикального окисления липидов, активность ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, оценивали показатели липидного и углеводного обменов, а также определяли чувствительность тканей к инсулину. Обследование выполняли в начале исследования, через 4 и 8 нед эксперимента.

Результаты. Установлено, что пребывание животных на высоколипидной диете приводило к выраженной активации системного воспаления с развитием метаболических нарушений, характерных для синдрома ИР. Применение препарата СЭТ параллельно с удержанием животных на высоколипидной диете способствовало выраженному угнетению системного воспаления и оксидантного стресса, активации ренин-ангиотензиновой системы, ослаблению иммунной реактивности, восстановлению чувствительности тканей к инсулину, нормализации липидного и липопротеинового состава крови, ослаблению проатерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов. Выраженность эффекта СЭТ определялась длительностью ее применения. Установлено четкую связь между интенсивностью воспалительного процесса и выраженностью снижения чувствительности тканей к инсулину, а также других компонентов синдрома ИР, который сохранялся на фоне применения противовоспалительной терапии.

Выводы. Данные исследования позволили оценивать комплексное влияние препаратов СЭТ в условия синдрома ИР по изменениям показателей воспалительного процесса без определения выраженности влияния на его отдельные компоненты, что не всегда доступно в клинической практике.

Ключевые слова: системное воспаление, синдром инсулинорезистентности, экспериментальная модель, системная энзимотерапия.

Effect of systemic enzyme therapy treatment on components of the insulin resistance syndrome in experimental model

V.M. Kovalenko, T.V. Talaeva, A.S. Kozlyuk

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the dependence between inflammatory intensity and metabolic disorders and efficacy of systemic enzyme therapy (SET) in their correction in experimental condition.

Material and methods. We examined 40 rabbits which were kept on lipid-enriched diet for 8 weeks: 10 rabbits which took systemic enzyme therapy from 1st day of lipid-enriched diet (1st group), 10 rabbits which took systemic enzyme therapy from 5th day of experiment (2nd group) and 20 rabbits without treatment. At the beginning of the study and after 4th and 8th week blood of rabbits was examined on inflammatory intensity (with measurement of C-reactive protein (CRP), intracellular malondialdehyde (MDA), monocytes activity (MC)), oxidative stress intensity (MDA in serum), renin-angiotensin system activity with measurement of angiotensin converting enzyme activity (ACE act.). In addition, we studied lipid metabolism by measuring cholesterol and triglycerides blood levels, main classes of lipoproteins and their atherogenic potential (concentrations of cholesterol in circulating immune complex (CIC) and triglycerides in CIC), levels of glucose and HbA1c. Besides, tissue sensitivity to insulin was evaluated in all rabbits.

Results. It was found that at the group without treatment CRP level was 18 times elevated, MDA MC level and MDA ser. level became 5.0 and 7.4 times higher respectively at the end of the 8th week in comparison with baseline ($P < 0.001$). ACE activity increased by 150 % ($P < 0.001$). Tissue sensitivity to insulin decreased nearly by 86 %, and as a result, glucose concentration in blood increased by 90 %, HbA1c level increased 3.7 times at the end of the study ($P < 0.001$). As a result of lipid peroxidation of triglycerides and cholesterol and elevation of their atherogenic potential, concentration in CIC were 5.6 and 4.5 times higher in comparison with control group ($P < 0.001$). At the 1st group we found 4 times lower levels of CRP ($P < 0.001$), 57 % lower concentration of MDA MC and in 3.7 times lower concentration of MDA ser. Levels of TG CIC and cholesterol in CIC decreased by 64 and 62 %, respectively, in comparison with group without treatment ($P < 0.001$).

Conclusion. Keeping rabbits on lipid-enriched diet resulted in development of disorders typical for metabolic syndrome. Using systemic enzyme therapy from 1st day of high-lipid diet lead to reduction of systemic inflammation intensity and immune reactivity, restoration of tissue sensitivity to insulin, normalization of blood lipid composition and reduction of its atherogenic characteristics. Therapeutic effects of SET increased during period of experiment.

Key words: systemic inflammation, insulin resistance syndrome, experimental model, systemic enzyme therapy.