

Можливості корекції інсулінорезистентності та супутніх метаболічних порушень в умовах експерименту за допомогою агоніста PPA-γ рецепторів

Л.Л. ВАВИЛОВА

/ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ/

Резюме

Возможности коррекции инсулинорезистентности и сопутствующих метаболіческих нарушений в условиях эксперимента с помощью агониста PPA-γ рецепторов

Л.Л.Вавилова

Целью исследования было определить, в какой степени применение пиоглитазона (Пиоглар, фирмы Ranbaxy, Индия) способно в условиях синдрома инсулинорезистентности (ИР) снижать выраженность или предупреждать развитие его основных компонентов. Исследования проведены на экспериментальной модели синдрома ИР, воспроизведенной на кроликах путем подкожного 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 повышалось содержание гликозилированного гемоглобина. Параллельно развивалась дислипидемия на фоне активации системного воспаления, оксидантного стресса и модификации липопротеинов (ЛП) со значительным повышением содержания в крови их атерогенных форм. Применение пиоглитазона сопровождалось устранением или уменьшением выраженности ИР с нормализацией не только метаболіческого статуса, но и уменьшением выраженности системного воспаления, перекисного окисления липидов, проатерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови. Эти данные позволяют рассматривать пиоглитазон не только как антидиабетическое средство, но и как перспективный препарат в лечении метаболіческого синдрома и профилактике атеросклероза.

Ключевые слова: метаболіческий синдром, инсулинорезистентность, диабетическая дислипидемия, системное воспаление, модифицированные липопротеины

Summary

Correction of Insulin Resistance and Accompanying Metabolic Disturbances in Experimental Model by Agonist of PPA-γ Receptors

L.L.Vavilova

The aim of the investigation was the determination of Pioglytazon (Pioglar, Ranbaxy, India) potential in prevention and elucidation of the main insulin resistance syndrome components development. The investigation was carried out in rabbit experimental model reproduced by intravenous injection of dexametazon (15 μg/kg). Pioglytazon was used in regimes both prophylaxy and treatment. Dexametazon application during 8 weeks led to the development of the main syndrome components. Insulin sensitivity decreased sharply, blood contents of glycosylated hemoglobin significantly increased in combination with the development of dyslipidemia, systemic inflammation, oxidative stress and modification of blood lipoproteins with increase of their atherogenic forms blood contents. Pioglytazon application was accompanied by elucidation or decrease of insulin resistance extend with normalization not only metabolic status but also weakening of systemic inflammation, lipid peroxidation, atherogenic and immunogenic modification of blood lipoproteins. These data allow to consider pioglytazon not only as an antidiabetic remedy but as perspective substance in treatment of metabolic syndrome and prophylaxy of atherosclerosis.

Key words: metabolic and insulin resistance syndrome, diabetic dyslipidemia, systemic inflammation, modified lipoproteins

Незважаючи на велику значимість метаболічного синдрому (МС) як провідного фактору розвитку серцево-судинної патології та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, дотепер неможливо вважати остаточно доведеним, чи мають компоненти МС взаємообумовлений характер, або 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 обмі-

ну ліпідів та ліпопротеїнів (ЛП) крові, вмістом в ній глюкози та рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), який був підтверджений в ряді великих проспективних досліджень. В одному з них, що включало 16288 чоловіків та 7328 жінок, встановлена пряма залежність між індексом маси тіла (ІМТ), рівнем загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), глюкози крові та рівнем АТ. Показано також, що навіть при незначному ожирінні (ІМТ на рівні верхньої межі норми між 20–25 кг/м²) ризик розвитку коронарного атеросклерозу підвищується у 5 разів, і паралельно зростає ризик розвитку ЦД 2-го типу [18].

Уявлення про сполучений розвиток факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та ЦД було вперше сформульовано в літературі у 1923 р. і ґрунтувалось на частому поєднанні гіперглікемії, гіпертензії та гіперурікемії серед певних груп пацієнтів [11]. Згодом до цього комплексу були додані ожиріння та гіперліпідемія [6]. У 1988 р. Gerald Reaven систематизував концепцію комплексності факторів ризику ІХС у вигляді «синдрому X» або «синдрому інсулінорезистентності (ІР)» [14]. У відповідності до точки зору G. Reaven, основою синдрому ІР є зниження чутливості до інсуліну у поєднанні з супутніми гіперінсулінемією та атерогенною дисліпідемією [15, 16]. В ряді робіт 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].

Продовжуючи розвиток цієї концепції, іншими дослідниками було запропоновано більш розширену трактовку природи синдрому з включенням до числа його компонентів також ожиріння, ЦД 2-го типу, дисліпідемію, гіпертензію та ряд факторів, вторинних по відношенню до ожиріння, перш за все – вісцерального [8]. Було показано, що для осіб з 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 факторів ризику ІХС в єдиний синдром є нагальним для оцінки інтегральної величини ризику, оскільки до його компонентів віднесені практично всі порушення, які беруть участь в патогенезі ІХС або є її факторами ризику. Проте залишається дискусійним, чи є ці компоненти патогенетично взаємопов'язаними, або їх об'єднує тільки висока поширеність та значимість як механізмів атерогенезу, патогенезу ІХС та ЦД. Дотепер не припиняється дискусія відносно того, чи не є МС штучним поняттям, що об'єднує незалежні фактори атерогенезу за принципом випадкового співпадіння, чи МС має єдину патогенетичну основу [5]. В усякому разі, до теперішнього часу не існує специфічного підходу до лікування хворих з МС та фармакотерапії, яка була б специфічною по відношенню до нього [9].

Якщо враховувати, що в основі розвитку МС лежить ІР, то принцип лікування хворих з МС повинен бути орієнтованим, перш за все, на усунення причин, які обумовлюють розвиток ІР. Цей принцип терапії ще не дуже поширений, проте в окремих дослідженнях його обумовленість та ефективність вже отримала незаперечне підтвердження.

Так як патогенетичною основою ІР є, за даними більшості дослідників, запалення та внутрішньоклітинне порушення обміну ліпідів, то вплив саме на ці фактори розглядається як принципний підхід до терапії хворих з порушеною чутливістю до інсуліну [7, 19]. Фундаментальними дослідженнями встановлено, що регуляція цих процесів знаходиться під регуляторним контролем так званих «рецепторів активатора проліферативної пероксисом – PPARs», які через відповідні фактори 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 – ліпідзнижуючі препарати, фібрати та тіазолідинедіони [12].

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

Матеріали та методи дослідження

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 2 підгрупи: 1-ша підгрупа (15 кролів) отримувала дексаметазон протягом 16 тижнів. Через 8 тижнів одночасно із застосуванням дексаметазону кролям призначали піоглітазон (Піоглар, фірми Ranbaxy, Індія) по 0,55 мг на 1 кг маси перорально щоденно протягом 8 тижнів.

Кролям 2-ї підгрупи (15 кролів) одночасно із застосуванням дексаметазону призначали піоглітазон (Піоглар, фірми Ranbaxy, Індія) по 0,55 мг на 1 кг маси перорально щоденно протягом 8 тижнів.

Забір крові здійснювали у вихідному стані та через кожні 2 тижні протягом 16 тижнів дослідження ранком натще. В крові досліджували вміст ліпідів (ХС, ТГ та вільних жирних кислот), спектр ліпідів крові. Наявність і вираженість системного запалення оцінювали за вмістом у крові С-реактивного протеїну (СРП) та активністю моноцитів (МЦ) крові, про яку свідчив внутрішньоклітинний вміст малонового діальдегіду (МДА). Як показники активності оксидантного стресу визначали вміст у плазмі МДА та активність каталази [1]. Чутливість до інсуліну оцінювали за допомогою підшкірного інсулінового тесту за змінами концентрації в крові глюкози та ТГ через 60 хвилин після введення інсуліну, а також за рівнем в крові глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Біохімічні дослідження вмісту ліпідів, глюкози крові, СРП проведені з використанням реагентів фірми «BioSystems» на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BioSystems BTS-330». Вміст HbA_{1c} визначали із застосуванням стандартних наборів на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 443 нм. Атерогенність плазми, яка залежала від вмісту модифікованих ЛПНГ та ЛПДНГ, тестували за допомогою культури мишачих макрофагів (ММ) [3].

Активність ангіотензинперетворюючого ферменту в плазмі крові визначали експрес-методом із використанням у якості субстрату фурилакритоїл-фенілаланін-гіліл-гіліцин (ФАПГГ), трис (оксиметил)-амінометан, хлорид натрію, етилендіамінтетрауксусна кислота (ЕДТА). Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в плазмі крові проводили із використанням різних концентрацій поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 Дальтон за модифікованим холодовим методом [2]. Проводили визначення вмісту ХС та ТГ в ЦІК [4].

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

Результати та їх обговорення

Застосування дексаметазону супроводжувалося розвитком всього комплексу системних порушень, які розцінюються як прояви синдрому ІР. Застосування дексаметазону у кролів супроводжувалося зниженням реакції на підшкірне введення інсуліну за рівнем глюкози крові. Якщо у вихідному стані ця реакція через 60 хвилин після введення інсуліну становила 50%, то через 8 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 в крові через 60 хвилин після його введення, починаючи з 2-го тижня була практично відсутня. Рівень глюкози в крові вірогідно не змінювався (від $6,31 \pm 0,30$ до $7,00 \pm 0,59$ ммоль/л), тоді як вміст в крові глікозильованого гемоглобіну зріс на 201% (від $1,38 \pm 0,08$ до $4,16 \pm 0,31$ мкмоль фруктози/г Нb, $P < 0,001$).

Це супроводжувалося розвитком атерогенної дисліпідемії у вигляді підвищення вмісту в крові ТГ на 67% відносно вихідного значення (до $1,20 \pm 0,10$ ммоль/л, $P < 0,01$), вмісту загального ХС – на 118% (до $2,59 \pm 0,23$ ммоль/л, $P < 0,001$), вмісту вільних жирних кислот – на 171% (до $0,46$ ммоль/л $\pm 0,04$ ммоль/л, $P < 0,001$). Показник співвідношення ТГ/ХС ЛПВГ в цей час був збільшений на 174%, що розглядається як одна із вірогідних ознак наявності ІР. Порушення обміну ліпідів поєднувалися із розвитком системного запалення; вміст СРП в крові зріс у 10 разів в кінці 8-го тижня відтворення моделі (до $10,66 \pm 0,95$ мг/л, $P < 0,001$), концентрація МДА в циркулюючих моноцитах, як показник ступеня їх активації, збільшилась на 301% ($P < 0,001$). Розвиток системної запальної реакції в умовах експериментальної моделі ІР супроводжувалася активацією вільнорадикальних процесів. Вміст у плазмі МДА прогресивно зростає, перевищуючи вихідний на 251% через 8 тижнів проведення експерименту (до $1,44 \pm 0,1$ мкмоль/л, $P < 0,001$), в той час як активність каталази крові знизилась на 31% (до $6,15 \pm 0,23$ мккат/л, $P < 0,001$). Фактором, який поєднував розвиток ІР, метаболічних порушень та системного запалення, було зростання активності ангіотензинперетворюючого ферменту на 211% (до $55,65 \pm 3,22$ мккат/л, $P < 0,001$).

Крім кількісних змін спектру ЛП крові, відмічені також якісні їх порушення у вигляді модифікації. Це проявлялося прогресуючим зростанням вмісту у крові проатерогенних модифікованих ХС ЛПНГ та ЛПДНГ, що визначалось за змінами вмісту відповідно ХС та ТГ у ММ. Так, вміст ХС у ММ через 8 тижнів становив $148,51 \pm 7,63$ мкг/мг білка, що перевищувало вихідне значення більше ніж у 3,5 разу ($P < 0,001$). Це більш інтенсивно підвищився вміст ТГ у ММ: максимально – у 6 разів – через 8 тижнів застосування дексаметазону (до $113,9 \pm 7,78$ мкг/мг білка, $P < 0,001$). Це вказувало в даних умовах на переважну модифікацію ЛПДНГ у порівнянні з ЛПНГ.

Модифіковані ЛП набували антигенних властивостей і викликали розвиток аутоімунної реакції, в результаті чого збільшувався вміст ЦІК у плазмі крові, як в цілому, так і окремих фракцій. Інтенсивність імунного запалення зростала в ході експерименту, і приріст кількості ЦІК у крові становив відповідно 133 та 317% через 6 та 8 тижнів ($P < 0,001$). Поряд з цим, значно зростає вміст ХС та ТГ в ЦІК, що свідчило про включення до їх складу модифікованих ЛПНГ та ЛПДНГ та про їх значимість як аутоантигенів. Так, вміст ХС в ЦІК був збільшений у піддослідних

тварин через 8 тижнів застосування дексаметазону на 304%, вміст ТГ в ЦІК – більше як у 4 рази ($P < 0,001$), що свідчило про значно більшу інтенсивність також імуногенної модифікації ЛПДНГ.

Застосування піоглітазону у лікувальному режимі у досліджених кролів з експериментальною моделлю ІР сприяло нормалізації чутливості тканин до інсуліну, незважаючи на те, що кролі продовжували отримувати дексаметазон. Протягом 8 тижнів системна чутливість до інсуліну, яка була знижена у 5,5 разу, досягла майже нормального значення, чутливість гепатоцитів до інсуліну відновилась практично до 50% нормальної, вміст HbA_{1c} в крові знизився вдвічі ($P < 0,001$). На 42% (до $0,27 \pm 0,01$ ммоль/л) знизився рівень вільних жирних кислот (ВЖК), що свідчило про виражене зростання чутливості адіпоцитів до інсуліну ($P < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1. Зміни досліджуваних показників у кролів з експериментальною моделлю синдрому інсулінорезистентності, відтвореної за допомогою дексаметазону, на фоні застосування піоглітазону в режимі лікування

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

Таблиця 2. Зміни досліджуваних показників у кролів з експериментальною моделлю синдрому інсулінорезистентності, відтвореної за допомогою дексаметазону, на фоні застосування піоглітазону в профілактичному режимі

Показник	Вихідне значення (M±m)	Через 2 тижні (M±m) p	Через 4 тижні (M±m) p	Через 6 тижнів (M±m) p	Через 8 тижнів (M±m) p
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 ЛПВГ (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 ЛПДНГ (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 ЛПНГ (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 ЛПВГ (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
МДА 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
МДА 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
НбА _{1с} (мкмоль фруктози/г Нб)	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

Суттєво нормалізувався стан метаболізму ЛП крові, зменшилась 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 ЛПВГ, на 85% зменшився ІА, на 67% – відношення ТГ/ХС ЛПВГ (P<0,001).

Застосування піоглітазону супроводжувалося також вираженим пригніченням системного запалення та оксидативного стресу, про що свідчило зменшення вмісту СРП в плазмі на 68%, активності моноцитів на 47% (P<0,001). Концентрація в плазмі кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) знизилась на 40%, активність каталази зросла на 29%. Ці позитивні зміни в значній мірі

визначались зниженням активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) на 67% (P<0,001).

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

При застосуванні піоглітазону в профілактичному режимі системна чутливість до інсуліну знизилась значно помірніше, і в кінці 8-го тижня залишилась на рівні, який дорівнював 58% нормального, тоді як у контролі вона знизилась до 18%. Чутливість гепатоцитів до інсуліну зберігалась на рівні 60%, тоді як в контролі вона повністю зникала, починаючи з 2-го тижня. Вміст ВЖК в крові, як показник чутливості адіпоцитів до інсуліну, підвищився в кінці 8-го тижня на 107%, в контролі – на 171%. В результаті випереджального розвитку вираженої ІР рівень НбА_{1с} в крові підвищився в значно меншій мірі, ніж у контролі (відповідно на 85 та 201%), тоді як рівень глюкози практично не змінився (табл. 2).

Суттєво менш вираженими були порушення обміну ЛП крові і ознаки діабетичної дисліпідемії. Так, приріст вмісту загального ХС та ТГ в кінці 8-го тижня був практично вдвічі меншим, ніж у контролі, значно меншим було зниження вмісту ХС ЛПВГ (на 19 та 39% відповідно), менш суттєво зросло значення відношення ТГ/ХС ЛПВГ (97 проти 174%) та ІА (190 та 871%).

Застосування піоглітазону в цих умовах виражено попереджало підвищення запального та оксидативного статусу. Вміст СРП збільшився тільки на 177%, тоді як в контролі – на 945%, активність циркулюючих моноцитів зросла відповідно на 107 та 301%, концентрація МДА в плазмі як показник активності ПОЛ була збільшена відповідно на 70 та 251%, активність каталази знизилась на 20 та 31%. Зменшення вираженості цих зрушень в значній мірі залежало від здатності піоглітазону попереджувати активацію ренін-ангіотензинової системи (РАС), і активність АПФ була підвищена в кінці 8-го тижня на 102%, тоді як в контролі – на 211%. Паралельно виражено зменшувалась проатерогенна та імуногенна модифікація ЛП крові, і приріст показника вмісту в ній модифікованих ЛПНГ був на 70% менше, ніж у контролі, ЛПДНГ – менше на 44%. Приріст вмісту ЦІК становив тільки 112% у порівнянні з 314% в контролі, вміст в них ХС та ТГ зріс на 47 та 53% менше, ніж в 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 β-окиснення ліпідів та накопичення токсичних проміжних продуктів їх метаболізму.
2. Застосування на експериментальній моделі синдрому ІР піоглітазону – препарату з вираженими інсулінсинтезуючими властивостями, підтвердило, що всі компоненти синдрому мають єдину патогенетичну основу, якою є зниження чутливос-

- ті до інсуліну. Тому ІР повинна розглядатися як головна мішень для проведення лікувальних втручань, спрямованих на попередження та усунення найважливіших компонентів синдрому.
3. Усунення або зменшення вираженості ІР із застосуванням піоглітазону здатне нормалізувати не тільки метаболічний статус, але й зменшити вираженість системного запалення, ПОЛ, проатерогенної та імуногенної модифікації ЛП крові.
 4. Незважаючи на виражену нормалізуючу дію, застосування піоглітазону, особливо з метою вторинної профілактики синдрому ІР, не супроводжується повною корекцією компонентів синдрому, в результаті чого зберігається їх значна проатерогенна спрямованість.
 5. Навіть ефективне патогенетичне лікування синдрому ІР не здатне повністю усунути вплив етіологічного фактору, і для досягнення повного ефекту лікування необхідно поєднувати патогенетичний підхід з етіологічним. До нього відносяться, перш за все, дотримання дієти із 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. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, 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 // *Тер. архив.* – 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 // *Тер. архив.* – 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. Уразильдеева, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко [и др.] // *Кардиология.* – 1997. – №10. – С. 17–20.
5. Alberti K.G. The metabolic syndrome: time to reflect / K.G. Alberti, P. Zimmet // *Curr. Diabetes Rep.* – 2006. – Vol. 6. – P. 259–261.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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. Kylin E. Studien hypertonie-hyperglykamiehyperurikamie syndrome. Zentralblatt fur innere / E. Kylin // *Medizin.* – 1923. – Vol.44. – P. 105–127.
12. 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.
13. Wilson P.W.F., Meigs J.B. Risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: a pivotal role for metabolic factors // *Europ. Heart J.* – 2008. – Vol. 10, (suppl.B). – P. B11–B15.
14. Reaven G.M. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
15. Reaven G.M. The insulin resistance syndrome / G.M. Reaven // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P. 364 – 371.
16. 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.
17. 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.
18. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally // *Therap. Advan. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 1. – P. 7–19.
19. Staels B. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists / B. Staels, J.C. Fruchart // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 2460–2470.
20. Tsuchida A. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPAR α , β and their combination / A. Tsuchida, T. Yamauchi, S. Takekawa // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 3358–3370.
21. PPAR γ and PPAR δ negatively regulate specific subsets of LPS and IFN- γ 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.
22. Wilson P.W.F. Risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: a pivotal role for metabolic factors / P.W.F. Wilson, J.B. Meigs // *Europ.Heart J.* – 2008. – Vol.10, (suppl.B). – P. B11–B15.