



Лабораторна діагностика окремих компонентів метаболічного синдрому*

Н.М. Кобиляк,

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;

Д.В. Кириєнко,

Київський міський клінічний ендокринологічний центр



У статті висвітлено питання патогенезу і сучасних методів діагностики метаболічного синдрому та предіабету.

Ключові слова: метаболічний синдром, предіабет, глікований гемоглобін, індекс НОМА, лептин, адипонектин.

Метаболічний синдром (МС) являє собою комплекс взаємопов'язаних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та цукрового діабету (ЦД). Вперше у 1988 р. Reaven запропонував термін «метаболічний синдром Х», в якому поєднані інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, дисліпидемію, гіпертригліцеридемію та артеріальну гіпертензію [1]. Kaplan у 1989 р. як «смертельний квартет» охарактеризував поєднання абдомінального ожиріння, порушеної толерантності до глюкози, артеріальної гіпертензії та гіпертригліцеридемії [2]. Починаючи з середини 90-х років минулого сторіччя надається перевага терміну «метаболічний синдром», запропонованому Henefeld (1980), ще до опублікування Reaven його концепції [3].

Уже протягом кількох десятиліть увага вчених зосереджена на ключовій ролі інсулінорезистентності як сполучної ланки серед патологічних факторів, які об'єднуються поняттям «метаболічний синдром». Проте її патогенез та

чіткі діагностичні критерії даного синдрому залишаються не до кінця з'ясованими [4]. Продемонстровано, що поширеність МС прогресивно зростає по всьому світу внаслідок збільшення чисельності людей з ожирінням і неправильним способом життя. Ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ і смертності в загальній популяції [5, 6]. Деякі автори серед осіб, які страждають від ожиріння, виділяють категорію пацієнтів з низьким ризиком розвитку серцево-судинних подій – з так званим метаболічно здоровим ожирінням (МЗО, *metabolically normal or healthy obesity*) [7-9]. МЗО характеризується відсутністю будь-якого явного кардіометаболічного захворювання (ЦД 2-го типу, дисліпидемії та артеріальної гіпертензії) в осіб з індексом маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$. Окрім кластерів МС, додатковим критерієм, який використовується для підтвердження МЗО, є незначна вираженість синдрому хронічної системної запальної відповіді. За даними різних авторів, поширеність МЗО серед популяції хворих на ожиріння становить 20-30% [10]. У попередніх короткотривалих дослідженнях

*Міжнародний ендокринологічний журнал, 2015, № 1 (65).

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



продемонстровано, що даний фенотип ожиріння асоційований зі зниженням ризику розвитку ЦД 2-го типу і ССЗ [11].

Поняття «предіабет» включає в себе такі стани, як порушена глікемія натще та порушення толерантності до глюкози. Даний термін був запропонований департаментом здоров'я США 2002 р. з метою привернення уваги громадськості до цієї проблеми, яка набула соціального значення та вказує на високий ризик розвитку ЦД 2-го типу надалі (приблизно 10% випадків на рік) [12]. Дані ВООЗ і Американської діабетичної асоціації (ADA) свідчать, що у 27% осіб з нормальними показниками глюкози натще може розвинути предіабет, а у 8% – ЦД. За наявності попереднього порушення глікемії у 50% пацієнтів з'являються клінічні ознаки ЦД, причому тривалість періоду трансформації коливається від 3 до 10 років [13].

Для діагностики предіабету здійснюють вимірювання рівня глікемії натще і пероральний глюкозолерантний тест. У минулому тест на глікований гемоглобін (HbA_{1c}) використовувався лише з метою контролю рівня глюкози в крові, але не для встановлення діагнозу. Проте після стандартизації методу, починаючи з 2009 р., міжнародна комісія експертів рекомендувала його виконувати для діагностики ЦД 2-го типу та предіабету [14]. У рекомендаціях ADA (2010) для діагностики предіабету з'явився додатковий індикатор – пограничний рівень HbA_{1c} (5,7-6,4%), який є інтегральним показником плазматичного рівня глюкози [15]. Згідно з даними рекомендаціями, пацієнтам з діагнозом «предіабет» рекомендовано проведення повторного тесту на HbA_{1c} протягом 1 року. Діагноз предіабету також не варто виключати у людей з $HbA_{1c} < 5,7\%$ за наявності інших факторів ризику, а осіб із рівнем $HbA_{1c} > 6,0\%$ слід віднести до групи високого ризику розвитку ЦД 2-го типу.

Таким чином, МС є комплексною медичною проблемою, вирішення якої повинно бути спрямоване на зниження поширеності ожиріння, підвищення фізичної активності населення та раннє виявлення з метою модифікації факторів ризику, які призводять до розвитку ЦД 2-го типу та ССЗ.

Існуючі уявлення про патогенез МС укладаються в рамки трьох теорій. Першою з них була глюкоцентрична. Наприкінці 80-х років минулого століття їй на зміну прийшла ліпоцентрична теорія. Нарешті, в даний час найбільш бурхливо розвиваються дослідження в руслі ліпокінової теорії МС.

Згідно з глюкоцентричною гіпотезою, в основі розвитку МС лежить єдиний патологічний процес – інсулінорезистентність периферичних

тканин, наслідком якого є гіперінсулінемія. Саме з інсулінорезистентністю і супутньою їй гіперінсулінемією пов'язують всі метаболічні розлади, що спостерігаються при МС.

Відповідно до двох інших гіпотез, ключову роль у розвитку МС відіграє вісцеральна жирова тканина. Абдомінальне (андроїдне) ожиріння розглядається як «генератор» і один з основних кластерів МС. Разом із тим сформувались дві школи з принципово різними поглядами на роль вісцерального ожиріння в патогенезі МС [16].

Представники першої і більш старої школи дотримуються «портальної гіпотези» (ліпоцентрична теорія), яка була висунута Bjorntorp [17]. В її основі лежить надлишок вільних жирних кислот (ВЖК), які утворюються в результаті вивільнення їх з адипоцитів за участю гормоночутливої ліпази та ліпопротеїнової ліпази (ЛПЛ) на ендотелії капілярів легень, серця і ряду внутрішніх органів. Швидкість ліполізу *in vitro* та *in vivo* залежить як від активності ліпази адипоцитів, так і від функціональної рівноваги між ліполітичними та антиліполітичними регуляторами. Паралельно збільшенню розміру адипоцита активність ЛПЛ пропорційно зростає. Інсулін проявляє антиліполітичний ефект, стимулює транспорт глюкози в адипоцитах та впливає на активність ЛПЛ [18, 19]. Симпатична нервова система відіграє важливу роль у регуляції ліполізу і мобілізації ліпідів в організмі людини. Катехоламіни впливають одночасно на адипоцити і васкуляризацію жирової тканини, контролюючи локальний кровообіг. Крім того, вони модулюють секрецію антиліполітичного гормону інсуліну.

З одного боку, висока ліполітична адренергічна активність адипоцитів вісцеральної жирової тканини і їх резистентність до антиліполітичної дії інсуліну зумовлюють надмірне надходження ВЖК у порталну систему печінки. З іншого боку, вісцеральна жирова тканина містить велику кількість імунореактивних клітин та преадипоцитів в стромально-судинній фракції, які за наявності ожиріння здатні секретувати різноманітні прозапальні цитокіни. Обидва фактори спричинюють розвиток гіперліпідемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності та гіперглікемії [20].

У 1963 р. P.J. Randle et al. на моделі ізольованого серця та діафрагми у пацюків продемонстрували, що на фоні підвищеної концентрації ВЖК в крові спостерігається підвищення швидкості окислення жирів у порівнянні з вуглеводами. Учені припустили, що конкуренція між даними метаболітами призводить до зниження споживання глюкози інсуліночутливими тканинами та відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності при ожирінні та ЦД 2-го типу [21]. Отримані результати

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

підтверджуються в дослідженнях на здорових добровольцях, оскільки підвищення концентрації ВЖК в плазмі пригнічує утилізацію глюкози під час проведення гіпер- чи еуглікемічного гіперінсулінемічного клемпу (ЕГК) [22-24]

Подальші дослідження G.I. Shulman et al. підтвердили, що надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну в силу поставок конкурентного до глюкози субстрату, а також запропонували альтернативну гіпотезу, згідно з якою інсулінорезистентність формується внаслідок порушень в пострецепторній передачі інсулінового сигналу [25, 26]. За надлишку ВЖК у гепатоцитах спостерігається надлишок ацил-КоА та його похідних типу церамідів та похідних фосфатидної кислоти. Похідні фосфатидної кислоти порушують роботу протеїнкінази С і пострецепторне фосфорилування тирозину в субстратах інсулінових рецепторів IRS-1 та IRS-2, особливо у носіїв їх мутантних алелів. Цераміди блокують роботу Akt/ПКВ-сигнального шляху (рис. 1). Все це веде до порушення активності транспортерів глюкози і зниження передачі сигналу від інсулінового рецептора. На тваринних моделях ожиріння фармакологічне чи генетичне блокування зазначених шляхів чи зменшення утворення церамідів не призводить до розвитку інсулінорезистентності після споживання збагаченої ліпідами дієти [27, 28].

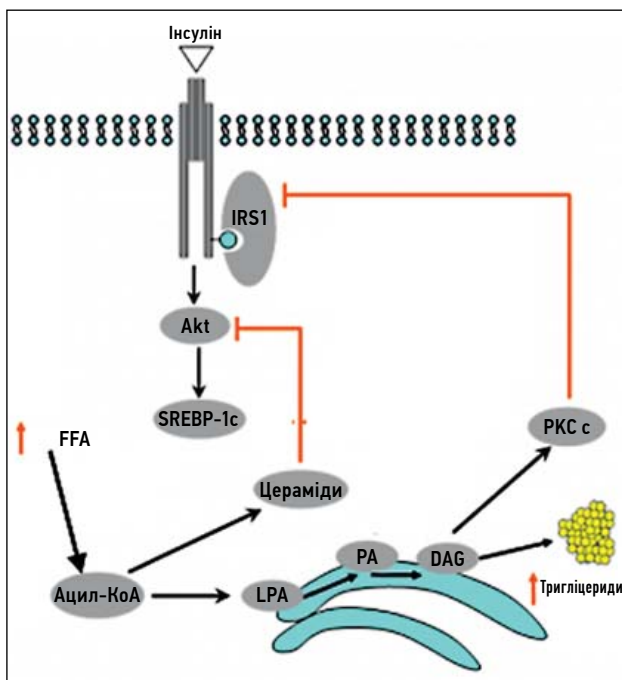


Рис.1. Інсулінорезистентність в гепатоцитах, індукована надлишком ВЖК (FFA – вільні жирні кислоти; SREBP-1 – білок, що зв'яже стеролрегулюючі елементи-1; LPA – лізофосфатидна кислота; PA – фосфатидна кислота; DAG – диацилгліцерол; ПКВ – протеїнкіназа С)

Враховуючи, що в даний час роль інсулінорезистентності як ключової ланки розвитку МС є незаперечною, виникає необхідність у точному і відтворюваному методі для її вимірювання. На сучасному етапі виділяють непрямі та прямі методи кількісної оцінки дії інсуліну. Непрямі методи спрямовані на оцінку ефектів ендogenous інсуліну і розраховуються за допомогою структурних математичних моделей на основі внутрішньовенного (постійна інфузія глюкози з модельною оцінкою, ПІГМО) і перорального глюкозотолерантного тесту або визначення глюкози та інсуліну натще (з обчисленням цілого ряду індексів, у т.ч. НОМА, QUICKI) [29, 30]. При проведенні прямих методів (екзогенних) здійснюють інфузію інсуліну і оцінюють його ефекти на метаболізм глюкози, зокрема інсуліновий тест толерантності, інсуліновий супресивний тест, ЕГК [31].

Найбільш точним методом, золотим стандартом оцінки інсулінорезистентності як у хворих на ЦД 2-го типу, так і здорових людей є ЕГК [32]. Перевагою ЕГК вважається можливість оцінки чутливості до інсуліну без ризику гіпоглікемії і подальшого викиду контрінсулярних гормонів за відсутності втручання ендogenous інсуліну та впливу різних рівнів гіперглікемії. Окрім вивчення метаболізму глюкози, використовуючи мічені ВЖК (або гліцерин) і амінокислоти, можна оцінювати вплив самого інсуліну на ліполіз і катаболізм білків. Також при поєднанні ЕГК з новітніми методами дослідження обміну речовин, такими як позитронно-емісійна томографія ($[18F]$ -дезоксиглюкоза), катетеризація вен різних регіонів, непрямая калориметрія і біопсія тканин, ядерно-магнітно-резонансна спектроскопія ($[13C]$ -глюкоза), стає можливим вивчення складного механізму дії інсуліну, включаючи регуляцію поглинання, продукцію та метаболізм глюкози вибірково різними органами і тканинами (печінка, скелетні м'язи, жирова тканина, міокард), а також оцінка впливу інсуліну на накопичення глікогену, окислення субстратів і його стимулюючої дії на термогенез [31].

Недоліки методу ЕГК визначаються його складністю (потрібні два внутрішньовенних доступи, калібровані помпи і установка для швидкого і точного визначення рівня глюкози плазми). Наприкінці тесту, особливо при використанні високих доз інсуліну, рівень глікемії у пацієнта повинен деякий час монітуватися через небезпеку розвитку гіпоглікемії [31]. Саме трудомісткість та висока вартість даного методу не дозволяють його використовувати в широкій клінічній практиці.

Найбільш простим і зручним для застосування в клінічній практиці методом оцінки інсулінорезистентності є гомеостатична модель оцінки

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



інсулінорезистентності (індекс НОМА-IR), яка була вперше описана 1985 р. [33]. У даній методиці для розрахунку використовується співвідношення концентрацій базального інсуліну чи С-пептиду й глюкози крові, що відображає баланс між ендogenous продукцією глюкози в печінці та секрецією інсуліну β-клітинами, що підтримується за принципом негативного зворотного зв'язку. Модель базується на двох основних припущеннях: перше – ступінь, при якому базальна концентрація глюкози зростає у відповідь на недостатність інсуліну, що відображає форму нормальної секреторної відповіді інсуліну на глюкозу; друге – базальний рівень інсуліну прямо пропорційний інсулінорезистентності.

Графік зміни концентрацій інсуліну й глюкози плазми дає можливість передбачити співвідношення нестачі інсуліну та резистентності до нього:

$$\text{НОМА-IR} = \text{імунореактивний інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми натще} / 22,5.$$

$$\text{НОМА-}\beta = \text{імунореактивний інсулін (мкОд/мл)} \times 20 / \text{глюкоза плазми натще (ммоль/л)} - 3,5$$

Також можна проводити розрахунок даної моделі, скоригованої за допомогою спеціальної комп'ютерної програми – НОМА-2, в т.ч. з використанням рівня С-пептиду замість імунореактивного інсуліну [34]. Крім того, у цьому варіанті моделі НОМА додатково враховуються варіативні зміни інсулінорезистентності в печінці та периферичних тканинах. Модель включає оцінку секреції проінсуліну та втрати глюкози нирками, що дозволяє використовувати її у пацієнтів з гіперглікемією. Комп'ютерна модель НОМА-2 використовується для визначення чутливості до інсуліну (% S) і β-клітинної функції (% B). Результат наводиться у відсотках. За 100% прийнято аналогічні показники, отримані у здорових людей молодого віку. Дана модель доступна за наступним посиланням: www.OCDem.ox.ac.uk.

У пацієнтів з ЦД 2-го типу та здорових волонтерів встановлено наявність сильного позитивного кореляційного взаємозв'язку між інсулінорезистентністю, оціненою за допомогою методу НОМА-IR та ЕГК ($r > 0,85$; $p > 0,001$) [33, 35], і відповідно з ПІГМО ($r > 0,75$; $p > 0,001$) [36], що підтверджує можливість широкого використання даних розрахункових методів в клінічній практиці.

Жирова тканина є основним енергетичним депо в організмі. З усієї енергії, що надходить до організму з їжею, близько 75% витрачається на підтримання основного обміну, приблизно 10-15% від її кількості використовується на різні види фізичної активності і 10-15% на підтримку постійного термогенезу. Протягом тривалого періоду вважали, що жирова тканина є лише

інертним енергетичним депо. Після виявлення ендокринної функції жирової тканини, особливо після відкриття гіпоталамо-ліпоцитарної нейроендокринної осі, ліпоцентрична теорія патогенезу МС трансформувалася в ліпокінову теорію. З точки зору ліпокінової теорії, основні складові МС формує не стільки субстратно-енергетична роль продуктів ліпоцитів, скільки інформаційний вплив на організм адипоцитарних сигнальних молекул [20].

Сьогодні жирова тканина – активний ендокринний орган, який виконує ряд ендокринних, паракринних та аутокринних функцій і в якому синтезується значна кількість гормонів і біологічно активних пептидів. До них належать: лептин; пантофізин; резистин; фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α); адипонектин; вісфатин; внутрішньоадипоцитарні альтернативні білки (адипсин, С3, В); внутрішньоадипоцитарний білок 30 kD (ACRP30); білок, що стимулює ацетилювання (ASP); ЛПЛ; білок, який переносить ефіри холестерину (СЕТР); аполіпопротеїн Е (Аро Е); ретинолзв'язуючий протеїн 4 (RBP-4); судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF); інтерлейкін (ІЛ) 6; ангіотензиноген; інгібітор 1-го типу активатора плазміногену (РАІ-1); трансформуючий фактор росту бета (ТGF-β); фактор росту гепатоцитів; інсуліноподібний фактор росту 1 (ІGF-1); монобутирин; білки 1; 2 і 3-го типів, що роз'єднують окисне фосфорилування; простациклін (Pgl2); білки гострої фази (гаптоглобін, альфа-1-кислий глікопротеїн); білки позаклітинного матриксу (колаген 1; 3; 4 і 6-го типів; фібронектин; остеонектин; ламінін; матриксні металопротеїнази 2-го і 9-го типів); естрогени (P₄₅₀-ароматаза конвертує андростендіон в естрон); 17-бета-гідроксистероїдна оксидоредуктаза; agouti сигнальний білок та ін. [37].

Лептин – гормон білкової природи з молекулярною масою 16 кДа, що секретується в основному в адипоцитах і в невеликій кількості в м'язах та плаценті. Відкритий J.M. Friedman в 1995 р. Назва «лептин» походить від грецького слова leptos, що означає «тонкий» [38].

Фізіологічна функція лептину полягає у запобіганні розвитку ожиріння в умовах надлишкового надходження їжі в організм. Зниження секреції лептину при голодуванні активує катаболізм та стимулює апетит. При надмірному надходженні їжі в організм лептин посилює термогенез шляхом активування енергоутворення в бурій жировій тканині за допомогою індукції експресії генів, відповідальних за синтез мітохондріальних білків 1; 2 і 3-го типів, що роз'єднують окисне фосфорилування і регулюють швидкість термогенезу в організмі [37].

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



Рецептор лептину (OB-R) був уперше ідентифікований Tartaglia et al. (1995) [39]. Виділяють декілька сплайсингових варіантів OB-R: OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re і OB-Rf. Для всіх варіантів спільним є позаклітинний домен, до складу якого входить понад 800 амінокислот, трансмембранний домен із 34 амінокислот і варіабельний внутрішньоклітинний домен. У залежності від довжини внутрішньоклітинного домену ізоформи рецептора також поділяються на три класи: короткі, довгі та секретовані. До коротких відносять OB-Ra, OB-Rc, OB-d і OB-Rf, цитоплазматичний домен яких містить 30-40 амінокислотних залишків [40]. Однак тільки довга ізоформа OB-Rb розглядається як функціональний рецептор з величиною внутрішньоклітинного домену в 300 амінокислотних залишків, який містить всі мотиви, необхідні для активації різних сигнальних шляхів. В OB-Re відсутній внутрішньоклітинний домен. Він являє собою розчинну форму рецептора, яка є альтернативним сплайсинговим варіантом або продуктом протеолітичної деградації мембранозв'язаних OB-R [41].

Лептинові рецептори розташовані в аркуатному та вентромедіальному ядрах гіпоталамуса, де локалізуються центри голоду, насичення і терморегуляції. В аркуатному ядрі ідентифіковано два типи клітин, один з яких відповідальний за утворення нейропептида Y (NPY) і AgRP, які є пептидами, що стимулюють прийом їжі. Лептин знижує експресію генів зазначених білків. У клітинах другого типу лептин викликає підвищення експресії генів проопіомеланокортину (POMC) та амфетамінрегульованих транскриптів (CART), які кодують відповідні анорексигенні протеїни [37].

У людини вроджена недостатність лептину супроводжується ожирінням, гіперфагією і гіпогонадотропним гіпогонадізмом. Застосування екзогенного лептину зумовлює значне зниження апетиту, надлишкової маси тіла та ініціює розвиток пубертату.

Припущення про те, що недостатність секреції лептину у людини супроводжується ожирінням, не знаходить клінічного підтвердження. Рівень лептину в сироватці крові підвищується зі зростанням ступеня ожиріння і маси тіла, тоді як доведена недостатність секреції лептину зустрічається вкрай рідко. Ці дані дозволяють вважати, що при ожирінні має місце резистентність до лептину. До етіологічних чинників лептинорезистентності відносять: порушення синтезу білка, який зв'язує лептин у сироватці крові, патологію лептинових рецепторів, секрецію адипоцитами біологічно неактивних форм лептину, порушення транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр, порушення

на пострецепторному рівні передачі сигналу та гіперекспресію факторів, які забезпечують негативний зворотний зв'язок.

Встановлено, що лептин стимулює окислення жирних кислот, тим самим проявляючи протективний ефект проти ліпотоксичності. Проте протягом тривалого часу механізми, які забезпечують протидію проявам ліпотоксичності, не були відомі. Ситуація прояснилася після відкриття ролі лептину в селективному активуванні каталітичної α_2 -субодиниці аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК) в скелетних м'язах. Активація АМРК підвищує β -окислення жирних кислот шляхом блокування ефекту ацетил-КоА карбоксилази (АСС). Після введення лептину експериментальним тваринам спостерігається підвищення рівня аденозинмонофосфату (АМФ) і активація АМРК вже через 15 хв. Така швидка відповідь зумовлена зв'язуванням лептину з OB-Rb. Лептин також здатний викликати більш пізніше підвищення рівня АМФ шляхом активації α -адренергічної системи в гіпоталамусі. Активацією АМРК принаймні частково можна пояснити вплив лептину на підвищене засвоєння глюкози [42, 43].

Інсулінозалежний ефект лептину характеризується дією на процеси глікогенолізу і глікогеногенезу та зумовлений активацією сигнального шляху PI3K, який регулюється широким спектром лігандів. Проте основним з них є інсулін. PI3K активує сигнальні каскади протеїнкінази В (Akt/PKB) і протеїнкінази С (PKC). Лептин діє через деякі компоненти сигнального каскаду інсуліну.

Фізіологічна концентрація лептину сироватки крові пригнічує другу фазу інсулінової секреції та експресію мРНК препроінсуліну. Ці ефекти оцінюють як один із проявів інгібіторної дії жирової тканини для уникнення надмірної стимуляції експресії препроінсулінового гена у відповідь на інкретини (глюкагоноподібний пептид 1) та глюкозу для запобігання розвитку гіперінсулінемії [44].

Лептин вважається прозапальним цитокином та має подібну структуру до інших прозапальних цитокинів – ІЛ-6, ІЛ-12 і гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора. У мишей з мутацією в гені, що кодує лептин (ob/ob), або гені, що кодує рецептор лептину (db/db), які використовуються в багатьох дослідженнях як експериментальні моделі ожиріння, спостерігаються різного роду дефекти клітинного та гуморального імунітету [45].

У моноцитах і макрофагах лептин стимулює синтез прозапальних цитокинів – TNF- α , ІЛ-6 та ІЛ-12. Індукована лептином продукція TNF- α

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



в мишачих перитонеальних макрофагах пригнічується глобулярним адипонектином через блокування фосфорилування кінази родини мітогенактивованих протеїнкіназ (MAPK-ERK1) [46]. У клітинах Купфера стимульований ліпополісахаридом лептин посилює продукцію TNF- α , активуючи p38- і JNK/MAPK-сигнальні шляхи [47].

Lord et al., вивчаючи Т-клітинну проліферацію на мишах, продемонстрували, що лептин підвищує продукцію цитокінів Т-хелперами 1-го типу (TH1) – ІЛ-2 та інтерферону γ (IFN- γ) і пригнічує її Т-хелперами 2-го типу (TH2) – ІЛ-4, що відіграє важливу роль в патогенезі автоімунних захворювань [45]. Дефіцит лептину має протекторну дію, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів TH1 і переключаючи фенотип імунної відповіді на TH2 [48]. Продемонстровано, що миші лінії ob/ob резистентні до експериментально індукованого автоімунного енцефаломієліту [49].

Використання лептину як терапевтичного агента обмежене через виражену лептинорезистентність у більшості осіб, які страждають від ожиріння. Сьогодні терапія лептином успішно використовується тільки у хворих з генетичним дефіцитом лептину або ліподистрофією [50].

Враховуючи значення лептину у регуляції енергетичного обміну та харчової поведінки, актуальним є дослідження його молекулярних механізмів дії для створення ефективних терапевтичних засобів лікування ожиріння та супутніх захворювань [51].

Адипонектин – колагеноподібний білковий гормон масою 30 кДа, який експресується головним чином в жировій тканині, бере участь в регуляції катаболізму жирних кислот, чутливості до інсуліну, рівня глюкози в крові та інших процесів.

Повна молекула адипонектину представлена у вигляді трьох олігомерних комплексів: тримерів – LMW-форма (low molecular weight), гексамерів – MMW-форма (medium molecular weight), а також 12- та 18-мерів – HMW-форма (high molecular weight) [52]. Мономерів адипонектину в крові не виявлено, що свідчить про те, що полімеризація білка відбувається всередині адипоцитів.

Рівень адипонектину в плазмі достовірно знижений при вісцеральному ожирінні та патологічних станах, для яких характерна інсулінорезистентність – ЦД 2-го типу, МС, неалкогольної жировій хворобі печінки, атеросклерозі [53, 54]. Усі олігомерні форми адипонектину присутні в крові. Групою вчених висловлено припущення, що співвідношення (а не абсолютна кількість) HMW/LMW форм адипонектину в сироватці крові має вирішальне значення у визначенні чутливості до інсуліну периферичних тканин [55]. Помірна втрата ваги призводить до відносного

збільшення співвідношення HMW/MMW та зменшення абсолютної кількості LMW-форми адипонектину в сироватці крові [56].

Існують два типи рецепторів, які специфічно взаємодіють з адипонектином: AdipoR1 і AdipoR2. AdipoR1 (375 амінокислот, молекулярна вага 43 кДа) має високу афінність до глобулярного адипонектину і низьку афінність до олігомерних форм гормону. Рецептор у великій кількості експресується в скелетних м'язах, меншою мірою в мозку, серці, нирках, печінці, плаценті, легенях, селезінці, лейкоцитах [57].

AdipoR2 (386 амінокислот, 44 кДа) має середню афінність до обох форм адипонектину. Амінокислотна послідовність AdipoR2 на 66,7% аналогічна послідовності AdipoR1 [58]. AdipoR2 у великій кількості експресується в скелетних м'язах, печінці і плаценті, слабко в мозку, серці, селезінці, нирках, лейкоцитах і легенях.

Адипонектин кодується геном APM1, розташованим в 3q27 хромосомному регіоні. Даний регіон ідентифікований як локус, який асоційований з розвитком ЦД 2-го типу та МС, а ген APM1 виступає в ролі гена-кандидата. Декілька SNP (single-nucleotide polymorphisms) в промоторі гена APM1 асоційовані з ризиком ЦД 2-го типу в японській популяції та у кавказців із Франції і Скандинавії [60-62].

Дві групи вчених незалежно одна від одної досліджували наслідки делеції гена APM1 на чутливість до інсуліну [63]. Групи Kadowaki та Matsuzawa виявили, що у мишей з нокаутованим геном адипонектину спостерігається інсулінорезистентність, хоча були деякі незначні відмінності в ході експерименту у двох груп. Kadowaki показав, що у мишей з генотипом адипонектин+/- розвивається інсулінорезистентність та порушення толерантності до глюкози на стандартній дієті, які прогресують у мишей адипонектин-/- дозозалежним чином [64]. Група Matsuzawa спостерігала виражену інсулінорезистентність в поєднанні з дефектами в пострецепторній передачі інсулінового сигналу тільки після вигодовування мишей з нокаутованим геном адипонектину (-/-) дієтою з високим вмістом жирів [65].

Scherer вивів лінію трансгенних мишей з трикратним підвищенням рівня адипонектину в сироватці крові. Для даної моделі гіперадипонектинемії характерно підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну за рахунок покращення вуглеводного та ліпідного метаболізму, пов'язаного з підвищенням активації AMPK в печінці і експресії PPAR- γ в вісцеральній жировій тканині. Дані тварини стійкі до розвитку інсулінорезистентності, індукованої дієтою з високим вмістом жирів [66].

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



АМРК є сенсором енергетичного статусу клітини і відіграє ключову роль в забезпеченні системного енергетичного балансу за рахунок регулювання прийому їжі, маси тіла, метаболізму глюкози та ліпідів (рис. 2). Олігомерні форми адипонектину стимулюють фосфорилування та активацію АМРК в печінці, у той час як глобулярний адипонектин проявляє даний ефект як у скелетних м'язах, так і в тканині печінки. Адипонектин знижує рівень глюкози в крові за рахунок активації АМРК та інгібування АСС. АМРК збільшує продукцію енергії (споживання глюкози і жирних кислот) та інгібує енерговитратні реакції (глюконеогенез і синтез жирних кислот) [67].

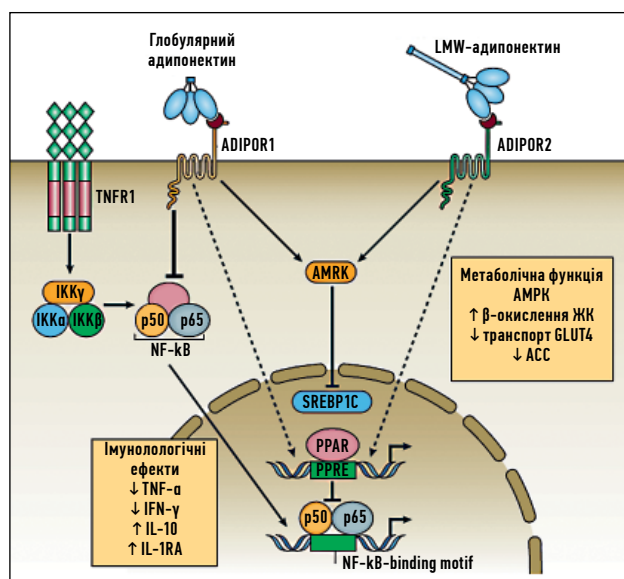


Рис. 2. Ефекти адипонектину, зумовлені активацією АМРК та пригніченням NF-κB сигнальних шляхів (адаптовано за Tilg et. al) [59]

Адипонектин стимулює синтез важливих прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 та ІЛ-1RA (антагоніст рецептора ІЛ-1) в моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, а також пригнічує утворення IFN-γ в ліпополісахарид-стимульованих макрофагах [68]. НМВ, але не LMW і MMW, олігомерні форми адипонектину захищають клітини ендотелію судин від апоптозу. При цьому вплив адипонектину на моноцити і макрофаги двоякий. Тример адипонектину пригнічує секрецію ІЛ-6 та IFN-γ, що виділяються макрофагами, і стимулює виділення протизапальних цитокінів ІЛ-10 і ІЛ-1RA. На противагу цьому НМВ- адипонектин збільшує виділення ІЛ-10 з моноцитів [69].

Вісфатин – поліпептид з молекулярною масою 52 кДа, який складається з 491 амінокислотного залишку. У 2005 р. Fukuhara et al. [70] відкрили вісфатин – новий адипоцитокін, що експресується переважно в вісцеральній жировій тканині. Даний гормон має інсуліноміметичну дію, зв'язуючись із

рецепторами інсуліну в місцях, що відрізняються від сайтів зв'язування інсуліну, і як наслідок покращує толерантність до глюкози та відіграє роль в патогенезі ожиріння, інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу [71]. Проте в 2007 р. ці вчені відмітили, що описаний ними адипоцитокін був ідентифікований раніше іншими лабораторіями як PBEF (pre-B-cell colony enhancing factor) – цитокін, який експресується в лімфоцитах, та Nampt (нікотинамідфосфорибозилтрансфераза) – ключовий фермент біосинтезу нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) в організмі ссавців [70].

Вісфатин зв'язується з рецептором інсуліну і стимулює фосфорилування субстратів IRS-1 і IRS-2 з подальшою активацією PI3K, Akt/PKB, MAPK-сигнальних шляхів. Вперше потенційна роль вісфатину як інсуліноміметика була продемонстрована Fukuhara et al. і ними ж проведена детальна характеристика даного адипоцитокіну. У мишей лінії C57BL/6J та KK-Ay (експериментальна модель ЦД 2-го типу) у відповідь на введення рекомбінантного вісфатину спостерігався дозозалежний цукрознижувальний ефект. Хронічна експресія гормону за допомогою аденовірусного вектора у мишей C57BL/6J і KK-Ay призводила до значного зниження концентрації глюкози в плазмі. У дослідженні *in vitro* інсуліноміметичний ефект відмічався при концентрації, в 10 разів нижчій порівняно з інсуліном [71].

У мишей з нокаутіваним геном вісфатину-/- спостерігалась летальність під час ембріогенезу в зв'язку із порушенням біосинтезу НАД. У мишей з гетерозиготним генотипом (вісфатин+/-) має місце на 33% нижча концентрація адипоцитокіну в порівнянні з мишами дикого типу та помірне підвищення рівня глюкози в плазмі крові натще та в постпрандіальний період, а також значно вищий рівень глікемії під час тесту толерантності до глюкози, ніж у контрольній групі. У порівнянні з інсуліном вісфатин проявляє аналогічну афінність до інсулінового рецептора. Вивчаючи конкурентне зв'язування інсуліну та вісфатину/PBEF/Nampt з інсуліновим рецептором, учені виявили, що адипоцитокін зв'язується з іншими від інсуліну сайтами рецептора і стимулює його відмінним від інсуліну шляхом [71].

Вісфатин бере участь в регуляції запальних процесів та виступає в ролі імуномодулятора. Nampt вперше була ідентифікована у людей в лімфоцитах периферичної крові і отримала назву PBEF [72]. Ведення рекомбінантного вісфатину стимулює продукцію прозапальних (ІЛ-1β, TNF-α, ІЛ-6) і протизапальних (ІЛ-10, ІЛ-1RA) цитокінів моноцитами, а також підвищує експресію поверхневих коstimуляційних молекул CD54, CD40 і CD80, необхідних для активації Т-лімфоцитів [73].

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



Berndt et al. на популяції зі 189 пацієнтів показали, що концентрація вісфатину в плазмі крові та експресія його мРНК у вісцеральній жировій тканині позитивно корелює з ІМТ і процентним вмістом жиру в тілі [74].

Dogru et al. рандомізували учасників дослідження на групи: 22 хворих на ЦД 2-го типу без попереднього лікування, 18 пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози, 40 осіб увійшли до контрольної групи. У результаті не відмічено кореляції між рівнем вісфатину та індексом маси тіла, артеріальним тиском, концентрацією адипонектину, С-реактивного протеїну, інсуліну, глюкози, ліпідів та НОМА-ІР. Проте в групі ЦД 2-го типу відзначався значно вищий рівень гормона в порівнянні з контрольною групою. У пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу суттєвих відмінностей в концентрації вісфатину не спостерігалось [75].

TNF- α – прозапальний цитокін з молекулярною масою 17 кДа, синтезується моноцитами/макрофагами, нейтрофілами, Т-лімфоцитами, а також клітинами ендотелію та жирової тканини. У печінці TNF- α продукується клітинами Купфера і в значно меншій кількості гепатоцитами [76, 77]. Його дія опосередковується двома типами рецепторів – TNFR1 (p55) та TNFR2 (p75). На моделі генетично детермінованого ожиріння (ob/ob) вчені продемонстрували протекторний ефект від виключення генів рецепторів TNF- α (p55-/- p75-/-) на розвиток інсулінорезистентності порівняно з тваринами з функціонуючими рецепторами (p55+/+ p75+/+). Надалі при селективному виключенні окремих генів виявилось, що ключова роль належить гену TNFR1 [78].

Hotamisligil et. al. вперше продемонстрували взаємозв'язок між експресією TNF- α та інсулінорезистентністю у жінок з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом. Учені виявили, що жирова тканина у хворих на ожиріння є важливим джерелом прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , який індукує запалення та інсулінорезистентність [79].

На моделях експериментального ожиріння, індукованого висококалорійною дієтою (5286 ккал/кг⁻¹) та дієтою з підвищеним вмістом жирів (50% жирів від загального калоражу), у мишей з TNF- α +/+ та нокаутів з геном TNF- α (TNF- α /-) спостерігалась надмірна маса тіла в порівнянні з контролем, проте вірогідної різниці між двома експериментальними групами не відмічалось. Проте незважаючи на аналогічну динаміку набирання маси тіла, у мишей з виключеним геном TNF- α зареєстрована підвищена чутливість периферичних тканин до інсуліну [80].

Одну з ключових ролей у розвитку TNF- α -індукованої інсулінорезистентності відіграє

активація ферменту JNK1 (c-Jun amino-terminal kinase). Hirosumi et al. вперше продемонстрували на експериментальних моделях індукованого дієтою та генетично детермінованого (ob/ob) ожиріння підвищення активності JNK1 в печінці, м'язовій та жировій тканинах. Блокада гена JNK1 призводила до зниження ступеня ожиріння, рівня глікемії, резистину та інсулінорезистентності, підвищення сироваткового вмісту адипонектину на обох експериментальних моделях ожиріння. Обробка культури гепатоцитів TNF- α призводила до розвитку в них інсулінорезистентності, яка нівелювалась після введення інгібітора JNK1. JNK1 індукує інсулінорезистентність шляхом підвищеного фосфорилування залишку серину в 307-му положенні в субстраті інсулінового рецептора IRS1, тим самим блокуючи його біологічну активність [81].

Іншим посередником в TNF- α -індукованій інсулінорезистентності є ІКК- β [82], що є структурною субодиницею ІкВ кінази (ІКК), ферменту, який каталізує фосфорилування інгібіторних протеїнів кВ. Ядерний фактор кВ (NF-кВ) в неактивному стані, локалізований в цитоплазмі, перебуває в комплексі з інгібіторними протеїнами кВ (ІкВ), переважно ІкВ α . При фосфорилуванні ІкВ α фактор транскрипції NF-кВ вивільняється зі зв'язку з ІкВ, мігрує в ядро клітини і стимулює транскрипцію багатьох прозапальних генів, що кодують синтез адипокінів та цитокінів (ІЛ-6, TNF- α) [83], та порушує трансдукцію інсулінового сигналу шляхом фосфорилування залишків серину в IRS-1 [84]. На моделях трансгенних мишей безперервна експресія ІКК- β на низькому рівні в гепатоцитах призводила до активації NF-кВ з подальшим розвитком помірно вираженої інсулінорезистентності [85]. У хворих на ЦД 2-го типу блокування високими дозами аспірину (7 г) ІКК- β сприяло покращенню чутливості до інсуліну периферичних тканин [86].

Ожиріння характеризується підвищеною експресією в жировій тканині цитокінів сімейства ІЛ-1, серед яких частина має виражену прозапальну активність – ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-18, а інші є протизапальними медіаторами – антагоніст рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1RA) та ІЛ-37 [87]. На експериментальних моделях генетично детермінованого та індукованого дієтою з високим вмістом жирів ожиріння продемонстровано підвищення активності ІЛ-1 β у підслідних тварин. На думку Moschen et al., за умови патологічного ожиріння саме жирова тканина є основним джерелом ІЛ-1 β , оскільки його експресія значно вища в підшкірній/вісцеральній жировій тканині в порівнянні з печінкою [88].

Цитокіни-члени сімейства ІЛ-1 беруть участь в метаболізмі глюкози та розвитку

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



інсулінорезистентності [89]. Надмірне виділення ІЛ-1 β жировою тканиною у мишей з генетично детермінованим ожирінням та інсулінорезистентністю контролює чутливість гепатоцитів до інсуліну [90]. ІЛ-1 β на транскрипційному рівні зменшує експресію субстрату інсулінового рецептора IRS-1 через ERK-залежні та незалежні механізми, тим самим провокуючи розвиток інсулінорезистентності [91]. Введення мишам з діет-індукованим ожирінням нейтралізуючих анти-ІЛ-1 β антитіл НОМА 052 призводило до підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну і покращення β -клітинної функції [92]. Лікування хворих на ЦД 2-го типу рекомбінантним людським ІЛ-1RA покращує глікемічний контроль [93].

Резистин був ідентифікований 2001 р. як гормон жирової тканини, експресія якого пригнічується після введення агоністів PPAR- γ [94]. В організмі тварин адипоцитокін переважно синтезується преадипоцитами та складається з 114 амінокислотних залишків. У той час як у мишей експресія резистину відбувається виключно в білій жировій тканині, в людини резистин в основному секретується циркулюючими моноцитами [95] і тільки на 64% гомологічний резистину мишей [96].

У експериментальних тварин з генетично детермінованим ожирінням і діабетом (моделі ob/ob і db/db) спостерігається підвищення концентрації резистину в сироватці. Введення резистину мишам призводить до розвитку порушення толерантності до глюкози, а у мишей з діет-індукованим ожирінням на фоні ін'єкцій моноклональних антитіл до резистину відзначалось зниження інсулінорезистентності та гіперглікемії [97-99]. Інфузія резистину в умовах нормоглікемії і гіперінсулінемії індукує печінкову (але не периферичну) резистентність до інсуліну у шурів і таким чином відповідальна за підвищення швидкості утворення глюкози печінкою [97]. У мишей з нокаутним геном резистину спостерігається покращення гомеостазу глюкози, що зумовлено підвищенням активності АМПК і зниженням експресії генів основних ферментів глюконеогенезу в печінці [100]. Крім того, резистин індукує експресію SOCS-3, транскрипційного фактора, який є негативним регулятором передачі інсулінового сигналу [101].

Усі ці дані свідчать про те, що збільшення секреції резистину у тварин призводить до ожиріння та інсулінорезистентності, що може бути сполучною ланкою між ожирінням і ЦД. Роль резистину в організмі людини є менш визначеною. За даними епідеміологічних досліджень не вдалось виявити кореляційних взаємозв'язків між вмістом резистину в крові і розвитком ожиріння та інсулінорезистентності [102, 103].

ІЛ-6 – прозапальний цитокін, синтезується активованими моноцитами, менше фібробластами, ендотелієм при запаленні, гіпоксії, дії бактеріальних ендотоксинів [104]. До 30% циркулюючого ІЛ-6 продукується адипоцитами [105], при чому у вісцеральній жировій тканині в 2-3 рази вище порівняно з підшкірною [106].

Відомо, що ожиріння, МС, ЦД 2-го типу супроводжуються запаленням жирової тканини. При даних патологічних станах секреція ІЛ-6 підвищується і його концентрація в крові зростає, досягаючи значень 100 пг/мл [107, 108] в порівнянні з референтним показником 1-2 пг/мл у здорових добровольців. Ступінь підвищення рівня ІЛ-6 незалежно асоційований з вираженістю інсулінорезистентності [109] та є індикатором збільшення маси жирової тканини в організмі [110].

На культурі адипоцитів продемонстровано, що тривала експозиція з ІЛ-6 веде до пригнічення експресії генів IRS-1 та GLUT-4, що проявляється зменшенням інсулінозалежного засвоєння глюкози [111]. Крім того, за даних умов ІЛ-6 зменшує експресію гена адипонектину та активує експресію ряду цитокінів, у т.ч. TNF- α [111, 112].

У гепатоцитах ІЛ-6 сприяє вивільненню глюкози, стимулює глікогеноліз за рахунок активації глікогенфосфорилази і гальмування інсулінозалежного синтезу глікогену [113]. Молекулярний механізм інгібуючого впливу ІЛ-6 на дію інсуліну в печінці полягає в синтезі SOCS-3, який зв'язується із IRS-1, блокує передачу інсулінового сигналу від його рецептора [114].

У мишей з генетичним нокаутом гена ІЛ-6-/- спостерігається ожиріння, збільшення на 50-60% кількості жирової тканини, гіперглікемія та порушується засвоєння глюкози, що свідчить про розвиток інсулінорезистентності на системному рівні. Разом із тим ці експериментальні тварини не здатні до тривалих фізичних навантажень, а засвоєння кисню під час тренування у них є меншим, ніж у групі контролю [115].

Суперечливі результати отримані також при вивченні дії ІЛ-6 на чутливість тканин до інсуліну на системному рівні. При введенні ІЛ-6 людині або гризунам відмічено як поліпшення, так і відсутність ефекту або ж погіршення дії інсуліну на рівні цілого організму [113, 116, 117]. Однією з причин протилежних результатів дії ІЛ-6 на інсуліновий сигнальний шлях можуть бути особливості ефектів цитокіну в м'язовій тканині. Якщо в печінкових і жирових клітинах ІЛ-6 сприяє розвитку інсулінорезистентності, то в м'язових він, навпаки, посилює ефекти інсуліну [118]. Причини дуалістичних ефектів ІЛ-6 на дію інсуліну в різних тканинах організму до кінця не з'ясовані. Проте, на думку В. Шварца, певне значення може мати

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



часова характеристика: підвищується секреція ІЛ-6 транзиторно, як при фізичній активності, або перманентно, як при хронічній системній запальній відповіді, що типово для ожиріння, МС, ЦД 2-го типу. Короткочасне підвищення концентрації ІЛ-6 в крові і тканинах служить сигналом енергетичного дефіциту, посилює дію інсуліну в м'язових клітинах і пригнічує її в тканинах, що постачають енергетичні субстанції (печінка і жирова тканина). Мабуть, в цьому полягають причини різних, часом протилежних, ефектів ІЛ-6 на обмінні процеси, особливо на дію інсуліну в тканинах [119].

Список використаної літератури

1. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – V. 37. – P. 1595-1607.
2. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N.M. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – V. 149. – P. 1514-1520.
3. Henefeld M. Das metabolische Syndrome. Deutsch / M. Henefeld, W. Leonhardt // *Ges. Wes.* – 1980. – V. 36. – P. 545-551.
4. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 / R.A. DeFronzo // *Diabetologia*. – Vol. 53, N 7. – p 1270-1287.
5. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults / E.E. Calle, M.J. Thun, J.M. Petrelli [et al.] // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1097-1105.
6. The disease burden associated with overweight and obesity / A. Must, J. Spadano, E.H. Coakley // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282. – P. 1523-1529.
7. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini, A. Natali, P. Bell [et al.] // *J Clin Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1166-1173.
8. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? / M. Brochu, A. Tchernof, I.J. Dionne [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1020-1025.
9. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile / A.D. Karelis, M. Faraj, J.P. Bastard [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 4145-4150.
10. Karelis A.D. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? / A.D. Karelis, M. Brochu, R. Rabasa-Lhoret // *Diabetes Metab.* 2004. – Vol. 30. – P. 569-572.
11. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease / J.B. Meigs, P.W. Wilson, C.S. Fox // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2906-2912.
12. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implication for care / D.M. Narthan, M.B. Davidson, R.A. De_Fronzo [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 753-759.
13. Identification of individuals with insulin resistance using routine measurements / S.E. Stern, K. Williams, E. Ferrannini [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 333-339.
14. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, N 7. – P. 1327-1334.
15. American Diabetes Associations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2010. – S. suppl. 1. – S. 62-69.
16. Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 2. Патогенез // *Вестн. С.-Петерб. ун-та.* – Сер. 11. – Вып. 4. – 2007. – с. 3-15.
17. Bjorntorp P. «Portal» adipose tissue as the generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes / P. Bjorntorp // *Arteriosclerosis.* – 1990. – Vol. 10. – P. 493-496.
18. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues from obese women and men / S.K. Fried, C.D. Russell, N.L. Grauso, R.E. Brolin // *J Clin Invest.* – 1991. – Vol. 92. – P. 2191-2198.
19. Glucocorticoids down-regulate glucose uptake capacity and insulin-signalling proteins in omental but not subcutaneous adipocytes / M. Lundgren, J. Buren, T. Ruge [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2989-2997.
20. Малижєв В.О. Дисфункція жирової тканини як вирішальний чинник розвитку цукрового діабету 2 типу // *Здоров'я України.* – 2007. – № 10/1.
21. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus / P.J. Randle, P.B. Garland, C.N. Hales, E.A. Newsholme // *Lancet.* – 1963. – Vol. 13, N 1. – P. 785-789.
22. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man / D. Thiebaud, R.A. DeFronzo, E. Jacot [et al.] // *Metabolism.* – 1982. – Vol. 31, N 11. – P. 1128-1136.
23. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man / E. Ferrannini, E.J. Barrett, S. Bevilacqua, R.A. DeFronzo // *Journal of Clinical Investigation.* – 1983. – Vol. 72, N 5. – P. 1737-1747.

24. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle / D.E. Kelley, M. Mokan, J.A. Simoneau, L.J. Mandarino // *Journal of Clinical Investigation.* – 1993. – Vol. 92, N 1. – P. 91-98.
25. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity / A. Dresner, D. Laurent, M. Marucci [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 1999. – Vol. 103, N 2. – P. 253-259.
26. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance / G.I. Shulman // *Journal of Clinical Investigation.* – 2000. – Vol. 106, N 2. – P. 171-176.
27. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance / W.L. Holland, J.T. Brozinick, L.P. Wang [et al.] // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 5. – P. 167-179.
28. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB / D. Cai, M. Yuan, D.F. Frantz // *Nat Med.* – 2005. – Vol. 11. – P. 183-190.
29. Groop L.C. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? / L.C. Groop, E. Widén, E. Ferrannini // *Diabetologia.* – 1993. – Vol. 36, N 12. – P. 1326-1331.
30. Майоров А.Ю. Методи кількісної оцінки інсулінорезистентності / А.Ю. Майоров, К.А. Урбанова, Г.Р. Галстян // *Ожирение и метаболизм.* – 2009. – №2. – С.19-23.
31. Алишева Е.К. Методи ранньої діагностики інсулінорезистентності / Е.К. Алишева, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто // *Артериальная гипертензия.* – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 29-34.
32. DeFronzo R.A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R.A. DeFronzo, J.D. Tobin, R. Andres // *American Journal of Physiology.* – 1979. – Vol. 237, N 3. – P. 214-223.
33. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28, N 7. – P. 412-419.
34. Wallace T.M. Use and abuse of HOMA modeling / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, N 6. – P. 1487-1495.
35. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity / E. Bonora, G. Targher, M. Alberichie [et al.] // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. 57-63.
36. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices / D.A. Garcia-Estevez, D. Araujo-Vilar, G. Fiestras-Janeiro // *Horm Metab Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 13-17.
37. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: пособие для врачей / Дедов И.И., Балаболкин М. И., Мамаева Г.Г. [и др.] // *Москва.* – 2005. – с.88.
38. Friedman J.M. Leptin at 14 y of age: an ongoing story / J.M. Friedman // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89 (Suppl.). – P. 973-979.
39. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R / L.A. Tartaglia, M. Dembski, X. Weng [et al.] // *Cell.* – 1995. – Vol. 83. – P. 1263-1271.
40. A novel leptin receptor isoform in rat / M.Y. Wang, Y. Zhou, C.B. Newgard, R.H. Unger // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 392. – P. 87-90.
41. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice / G.H. Lee, R. Proenca, J.M. Montez [et al.] // *Nature.* – 1996. – Vol. 379. – P. 632-635.
42. Minokoshi Y. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle / Y. Minokoshi, B.B. Kahn // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – P. 196-201.
43. AMPK expression and phosphorylation are increased in rodent muscle after chronic leptin treatment / G.R. Steinberg, J.W.E. Rush, D.J. Dyck // *Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 284. – P. 648-654.
44. Mohammed J. Adipokines and pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J. Mohammed, Y. Zobair // *AnCha Baranova.* – 2008. – 192 p.
45. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G.M. Lord, G. Matarese, J.K. Howard [et al.] // *Nature.* – 1998. Vol. 394, N 6696. – P. 897-901.
46. Globular adiponectin decreases leptin-induced tumor necrosis factor- α expression by murine macrophages: involvement of cAMP-PKA and MAPK pathways / T. Zhao, M. Hou, M. Xia [et al.] // *Cell Immunol.* – 2005. – Vol. 238, N 1. – P. 19-30.
47. Leptin enhances TNF- α production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells / J. Shen, I. Sakaida, K. Uchida [et al.] // *Life Sci.* – 2005. – Vol. 77. – P. 1502-1515.
48. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor- α and IL-18 / R. Faggioni, J. Jones-Carson, D.A. Reed [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, N 5. – P. 2367-2372.
49. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis / G. Matarese, A. Di Giacomo, V. Sanna [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166, N 10. – P. 5909-5916.
50. Gorden P. The clinical uses of leptin / P. Gorden, O. Gavrilova // *Curr Opin Pharmacol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 655-659.
51. Кобиляк Н.М. Патолофізіологічна роль лептину у розвитку ожиріння та супутніх захворювань / Н.М. Кобиляк, М. М. Кондрю, О.В. Вірченко, Т.М. Фалалєєва // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* – 2013. – № 3 (63). – с. 55-63.
52. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity / U.B. Pajvani, X. Du, T.P. Combs [et al.] // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278, N 11. – P. 9073-9085.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



53. Патолофізіологічна роль адипонектину в розвитку ожиріння та супутніх захворювань / Н.М. Кобиляк, Г.П. Михальчишин, О.А. Савченко, Т.М. Фалалєєва // Світ Медицини та Біології. – 2013. – №3(40), частина 2. – с. 81-87.
54. Михальчишин Г.П. Гіпоадипонектинемія у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. – 2013. – Т. 18, №2. – с. 18-25.
55. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity / U.B. Pajvani, M. Hawkins, T.P. Combs [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, N 13. – Vol. 12152-12162.
56. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction / T. Bobbert, H. Rochlitz, U. Wegewitz [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, N 5. – P. 2712-2719.
57. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 423, N 6941. – P. 762-769.
58. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, N. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // J Clin Invest. – 2006. – Vol. 116, N 7. – P. 1784-1792.
59. Tilg H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // Nat Rev Immunol. – 2006. – Vol. 6, N 10. – P. 772-783.
60. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population / K. Hara, P. Boutin, Y. Mori [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 536-540.
61. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocytesecreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians / F. Vasseur, N. Helbecque, C. Dina [et al.] // Hum Mol Genet. – 2002. – Vol. 11. – P. 2607-2614.
62. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians / H.F. Gu, A. Abulaiti, C.G. Ostenson [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53 (Suppl. 1). – P. 31-35.
63. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome / J.P. Whitehead, A.A. Richards, I.J. Hickman // Diabetes Obes Metab. – 2006. – Vol. 8, N 3. – P. 264-280.
64. Disruption adiponectin causes insulin resistance neo-intimal formation / N. Kubota, Y. Terauchi, T. Yamauchi [et al.] // J Biol Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 25863-25866.
65. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 / N. Maeda, I. Shimomura, K. Kishida [et al.] // Nat Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 731-737.
66. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity / T.P. Combs, U.B. Pajvani, A.H. Berg [et al.] // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145. – P. 367-383.
67. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi [et al.] // Nature Med. – 2002. – Vol. 8, N 11. – P. 1288-1295.
68. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes / A.M. Wolf, D. Wolf, H. Rumpold [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 323. – P. 630-635.
69. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin / H.N. Kobayashi, S. Ouchi, K. Kihara [et al.] // Circ Res. – 2004. – Vol. 94, N 4. – P. 27-31.
70. Retraction / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 318, N 5850. – P. 565.
71. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 307, N 5708. – P. 426-430.
72. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor / B. Samal, Y. Sun, G. Stearns [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 14. – P. 1431-1437.
73. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / A.R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 1748-1758.
74. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans / J. Berndt, N. Klöting, S. Kralisch [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 2911-2916.
75. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance / T. Dogru, A. Sonmez, I. Tasci [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 76. – P. 24-29.
76. Tilg H. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis / H. Tilg, A.M. Diehl // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. – p. 1467-1476.
77. Михальчишин Г.П. Рівень чинника некрозу пухлин альфа і його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет типу 2 із неалкогольною жировою хворобою печінки. / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 1 (46). – с. 33-40.
78. Tartaglia L.A. Two TNF receptors / L.A. Tartaglia, D.V. Goeddel // Immunol. Today. – 1992. – Vol. 13. – P. 151-153.
79. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259. – p. 87-91.
80. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function / K.T. Uysal, S.M. Wiesbrock, M.W. Marino [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 389. – P. 610-614.
81. A central role for JNK in obesity and insulin resistance / J. Hirosumi, G. Tuncman, L. Chang [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 21, N 420. – P. 333-336.
82. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk- β / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee [et al.] // Science – 2001. – Vol. 293. – P. 1673-1677.
83. Shoelson S.E. Inflammation and the IKK- β /I- κ B/NF- κ B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, M. Yuan // Int.J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27. – P. 49-52.
84. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor κ B kinase complex / Z. Gao, D. Hwang, F. Bataille [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 48115-48121.
85. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B / D. Cai, M. Yuan, D.F. Frantz [et al.] // Nat. Med. – 2005. – Vol. 11. – P. 183-190.
86. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes / R.S. Hundal, K.F. Petersen, A.B. Mayerson [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 1321-1326.
87. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases / C.A. Dinarello // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 3720-3732.
88. Adipose and liver expression of IL-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss / A.R. Moschen, C. Molnar, B. Enrich [et al.] // Mol Med. – 2011. – Vol. 17. – №7-8. – P.840-845.
89. Михальчишин Г.П. Рівень ІЛ-1 β та його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет типу 2 із неалкогольною жировою хворобою печінки. / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. – 2013. – Т. № 4. – с. 21-28.
90. Interleukin-1 β may mediate insulin resistance in liver-derived cells in response to adipocyte inflammation / O. Nov, A. Kohl, E.C. Lewis et al. // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P. 4247-4256.
91. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents / E. Somm, P. Cettour-Rose, C. Asensio [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 387-393.
92. XOMA 052, an anti-IL-1 β monoclonal antibody, improves glucose control and β -cell function in the diet-induced obesity mouse model / A.M. Owyang, K. Maedler, L. Gross [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P. 2515-2527.
93. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus / C.M. Larsen, M. Faulenbach, A. Vaag [et al.] // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1517-1526.
94. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation / K.H. Kim, K. Lee, Y.S. Moon, H.S. Sul // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 11252-11256.
95. The hormone resistin links obesity to diabetes / C/ M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat [et al.] // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 307-312.
96. Banerjee R.R. Resistin: molecular history and prognosis / R.R. Banerjee, M.A. Lazar // J Mol Med. – 2003. – Vol. 81. – P. 218-226.
97. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia / S.M. Rangwala, A.S. Rich, B. Rhoades [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1937-1941.
98. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule selectively impair insulin action on glucose production / M.W. Rajala, S. Obici, P.E. Scherer, L. Rossetti // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 111. – P. 225-230.
99. Adenovirus-mediated chronic 'hyper-resistinemia' leads to in vivo insulin resistance in normal rats / H. Satoh, M.T. Nguyen, P.D. Miles [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 224-231.
100. Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency / Y. Qi, Z. Nie, Y.S. Lee [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 3083-3090.
101. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice / B. Emanuelli, P. Peraldi, J. Filloux [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 47944-47949.
102. Nagaev J. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle / J. Nagaev, U. Smith // Biochem Biophys Res Commun. – 2001. – Vol. 285. – P. 561-564.
103. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease / J.T. Kielstein, B. Becker, S. Graf [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2003. – Vol. 42. – P. 62-66.
104. The interleukin-6(-174)G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians / B. Vozarova, J.M. Fernandez-Real, W.C. Knowler [et al.] // Hum. Genet. – 2003. – V. 112. – P. 409-413.
105. 5-amino-imidazole carboxamide riboside acutely potentiates glucose-stimulated insulin secretion from mouse pancreatic islets by KATP channeldependent and-independent pathways / C.Z. Wang, Y. Wang, A. Di [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – V. 330. – P. 1073-1079.
106. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. / C. Weigert, A.M. Hennige, K. Brodbeck [et al.] // Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005. – V. 289. – P. 251-257.
107. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes / J.C. Pickup // Diabetes Care. – 2004. – V. 27. – P. 813-823.
108. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion / B. Vozarova, C. Weyer, K. Hanson [et al.] // Obes. Res. – 2001. – V. 9. – P. 414-417.
109. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro / J.P. Bastard, M. Maachi, J.T. Van Nhieu [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – V. 87. – P. 2084-2089.
110. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



and not insulin responsiveness / A.L. Carrey, C.R. Bruce, M. Sacchetti [et al.] // Diabetologia. — 2004. — V. 47. — P. 1029-1037.

111. Rotter V. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects / V. Rotter, I. Nagaev, U. Smith // J. Biol. Chem. — 2003. — V. 278. — P. 45777-45784.

112. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes / M. Fasshauer, S. Kralisch, M. Klier [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — V. 301. — P. 1045-1050.

113. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice / P.J. Klover, T.A. Zimmers, L.G. Koniaris, R.A. Mooney // Diabetes. — 2003. — V. 52. — P. 2784-2789.

114. Suppressor of cytokine signalling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients / J. Rieusset, K. Bouzakri, E. Chevillotte [et al.] // Diabetes. — 2004. — V. 53. — P. 2232-2241.

115. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity / V. Wallenius, K. Wallenius, B. Ahren [et al.] // Nat. Med. — 2002. — V. 8. — P. 75-79.

116. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo / H.J. Kim, T. Higashimori, S.Y. Park [et al.] // Diabetes. — 2004. — V. 53. — P. 1060-1067.

117. Mooney R.A. Counterpoint: interleukin-6 does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis / R.A. Mooney // J. Appl. Physiol. — 2007. — V. 102. — P. 816-818.

118. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6 / M.D. Lee, A. Zentella, W. Vine [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — V. 84. — P. 2590-2594.

119. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2010. — N. 1. — С. 40-47.

Лабораторная диагностика отдельных компонентов метаболического синдрома

Н.М. Кобыляк, Д.В. Кириенко

В статье освещены вопросы патогенеза и современных методов диагностики метаболического синдрома и преддиабета.

Ключевые слова: метаболический синдром, преддиабет, гликированный гемоглобин, индекс НОМА, лептин, адипонектин.

Laboratory diagnosis of some components of metabolic syndrome

N.M. Kobyljak, D.V. Kyriienko

The article highlights the issue of pathogenesis and modern methods of diagnosis of the metabolic syndrome and prediabetes.

Keywords: metabolic syndrome, prediabetes, glyated hemoglobin, HOMA index, leptin, adiponectin.

P

ДАЙДЖЕСТ

В США начинаются исследования по пересадке матки

В ближайшее время в США начнутся исследования по пересадке матки. В том случае если первые операции окажутся успешными, эта процедура начнет широко использоваться в клинической практике и даст возможность женщинам, страдающим бесплодием, забеременеть и родить ребенка.

Трансплантацию матки планируется проводить пациенткам, подвергшимся удалению матки из-за болезней, либо тем, кто родился без нее. После рождения одного или двух детей донорский орган будет удален, что поможет отказаться от приема лекарств, препятствующих отторжению матки, в течение всей жизни.

Подобная процедура уже была проведена в Швеции. Так, в 2014 г. женщине с пересаженной маткой удалось родить здорового ребенка. В этой связи в сентябре этого года британские специалисты сообщили о том, что планируют провести десять операций по пересадке матки.

Аналогичное решение принято и в США. Сейчас ведется поиск подходящих для операции кандидаток. Это должны быть психически здоровые женщины в возрасте от 21 до 30 лет

с нормально функционирующими яичниками. Обязательным условием является стабильный доход.

Основной проблемой при пересадке матки является развитие иммунного ответа и отторжение донорского органа. Женщины вынуждены принимать иммуносупрессанты в течение беременности. Шведские ученые сообщили, что из девяти проведенных ими трансплантаций только пять оказались успешными, и лишь четыре из них закончились рождением здоровых детей.

Сложность представляет и забор органа у донора — матка окружена большим количеством мелких кровеносных сосудов, что создает немало проблем при ее удалении перед пересадкой реципиенту. Впрочем, специалисты отмечают, что каждая из участниц эксперимента будет предупреждена о возможных рисках. Несмотря на вероятность развития осложнений, уже немало женщин пожелали участвовать в клинических испытаниях.

По материалам: <http://medportal.ru>,
[http://www.sciencealert.com/
first-uterus-transplants-to-begin-in-the-us-to-help-infertile-women/](http://www.sciencealert.com/first-uterus-transplants-to-begin-in-the-us-to-help-infertile-women/)

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»