

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЗАИМОСВЯЗИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ С МАРКЕРАМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

К.В. ТАРАСЕНКО, Т.В. МАМОНТОВА, Л.Э. ВЕСНИНА

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Реферат

Цель данной работы – исследовать взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с первичными и вторичными маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением.

У 153 беременных с ожирением I, II и III степени исследованы показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR, компенсаторная гиперинсулинемия и содержание в крови цитокинов ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Показана тесная положительная корреляционная связь между степенью инсулинорезистентности, выраженностью гиперинсулинемии и содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и более слабая – с ТНФ- α . Сделан вывод о важном патогенетическом значении системного воспаления в прогрессировании инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, зависящих от степени тяжести ожирения у беременных.

Ключевые слова: беременность, ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, системное воспаление, цитокины.

ВВЕДЕНИЕ

Системное воспаление считается одним из ведущих механизмов развития широко распространенных хронических заболеваний – атеросклероза, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, обструктивных заболеваний легких и ожирения [1, 2, 3, 4, 5].

Инициальным механизмом развития системного воспаления с замедленным течением при ожирении считается нефизиологическое накопление триглицеридов в адипоцитах, что рассматривают как проявление липотоксичности. Крупные вакуоли триглицеридов в адипоцитах нарушают функцию органелл, особенно эндоплазматической сети (ЭПС), – возникает «эндоплазматический стресс» [6, 7]. Мембраны ЭПС составляют более половины внутриклеточных биомембран [8]. ЭПС синтезирует все макромолекулы (липиды, белки, сложные углеводы), которые транспортируются в аппарат Гольджи, плазматические мембраны, лизосомы или во внеклеточное пространство. Синтез нефизиологических белков с нарушенной конформацией и биологической активностью запускает реакцию апоптоза и способствует развитию биологической реакции воспаления [6, 9, 10].

Начальные этапы инициации и развития воспалительных процессов связаны с продукцией, преимущественно мононуклеарами, первичных медиаторов иммунного ответа – провоспалительных цитокинов: туморнекротического фактора- α (ТНФ- α), интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6). Цитокины путем активации ядерного транскрипционного фактора NF- κ B реализуют широкий спектр защитных реакций: синтез белков

острой фазы, лихорадку, активацию кортиколиберина и глюкокортикоидов, стимуляцию гемопоэза и другие [11, 12]. Кроме указанных эффектов, ТНФ- α в адипоцитах подавляет синтез липидов и активирует липолиз.

Одним из вторичных медиаторов субклинического воспаления является С-реактивный белок (СРБ). Его содержание в плазме крови очень низкое и составляет 0,3 мг/л [13]. Для физиологической беременности характерно постепенное увеличение уровня СРБ (от 1,24 \pm 0,14 мг/л до 9,23 \pm 0,64 мг/л), что связано с развитием иммунного воспаления [14].

Системное воспаление играет важную роль в формировании инсулинорезистентности (ИР) – нарушении чувствительности клеток периферических тканей к метаболическим эффектам инсулина, что проявляется в торможении усвоения глюкозы, активации глюконеогенеза в печени, ослабления ингибирующего влияния на липолиз [15]. Выделяют следующие пути развития ИР: нарушение секреции адипокинов, метаболические сдвиги, индуцированные воспалением жировой ткани (главным образом, повышение концентрации насыщенных жирных кислот), и собственно воспалительная реакция жировой ткани [15].

Беременность сопровождается физиологической ИР, которая имеет приспособительный характер и обеспечивает оптимальные условия развития плода – улучшает снабжение клеток ключевыми энергетическими субстратами – глюкозой и жирными кислотами [16].

Для понимания механизмов развития ИР у беременных с избыточной массой тела и ожирением необходимо раскрыть взаимосвязь системного воспаления с изменением чувствительности тканей к инсулину.

Цель данной работы – исследовать взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с первичными и вторичными маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 153 беременных женщин в первом триместре беременности, из них 77 – с ожирением I степени, 35 – с ожирением II степени и 10 – с ожирением III степени. Контрольную группу составляли 31 беременная с физиологической массой тела. Степень ожирения у беременных определяли по методу Н.С. Луценко [17]. Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводили на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава. Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем «DRG» (США); содержание глюкозы – глюкозооксидазным методом. Инсулинорезистентность рассчитывали по индексу НОМА-IR. Системное воспаление оценивали по уровню TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также высокочувствительного СРБ (вЧСРБ). Концентрацию вЧСРБ в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы CRP ELISA (DRG, США), концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α – иммуноферментным методом, используя тест-системы (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Кровь для исследования отбирали у обследуемых женщин из локтевой вены латекс-канюль. Статистический анализ материалов исследования проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 (StatSoft, США) методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, а также коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты исследований свидетельствуют, что у беременных женщин с ожирением I, II и III степени индекс НОМА-IR превышал более, чем в два раза показатель контрольной группы женщин (таблица). Это означает, что в условиях снижения метаболических эффектов инсулина при ожирении существенно уменьшилось поступление энергетических субстратов в инсулинозависимые ткани материнского организма. Закономерной реакцией на снижение чувствительности тканей к инсулину является развитие компенсаторной гиперинсулинемии, которая зависит от степени ожирения и достигает максимального уровня у женщин с ожирением II степени (таблица). Повышение синтеза инсулина поджелудочной железой у беременных с ожирением приводит к перенапряжению

функции β -клеток и может быть одним из факторов, вызывающих метаболическую декомпенсацию.

Вследствие ИР и ослабления антилипидитического влияния инсулина повышенное содержание свободных жирных кислот в крови способствует избыточному синтезу липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в гепатоцитах и развитию дислипидемии. Возникает характерная для беременных с ожирением гиперлипидемия IV типа [18]. Повышенная концентрация свободных жирных кислот в крови является одним из факторов, усиливающих разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, что углубляет энергетическую недостаточность организма матери.

Таким образом, развитие ИР у беременных с избыточной массой тела сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией и дислипидемией.

Воспалительный ответ организма можно проследить по содержанию в межклеточной среде первичных и вторичных медиаторов [19]. К первичным медиаторам воспаления относятся ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α и другие. TNF- α является одним из главных цитокинов семейства воспалительного ответа. Он усиливает высвобождение цитокинов, стимулирующих синтез в гепатоцитах вторичных медиаторов воспаления – белков острой фазы, обеспечивающих неспецифическую резистентность организма. TNF- α признан пусковым механизмом развития ИР [20]. Согласно нашим данным, ожирение у беременных способствует возникновению дисбаланса цитокинов (таблица). Наиболее выраженная активация продукции TNF- α наблюдается у беременных с ожирением I степени, а при более тяжелых степенях ожирения его концентрация уменьшается. Такая закономерность находит объяснение в сформулированной гипотезе последовательного развития системного воспалительного ответа с участием цитокинов [21]. ИЛ-6 обратно тормозит выделение TNF- α и ИЛ-1 β . ИЛ-6 считают основным фактором регуляции защитных механизмов [11]. Доказано, что патогенное влияние повышенного уровня TNF- α у беременных зависит от тяжести преэклампсии. При тяжелой преэклампсии его содержание в крови колебалось в пределах 149-624 пг/мл, а при преэклампсии средней тяжести содержание TNF- α не превышало 100 пг/мл [22].

Физиологическая беременность формирует пул децидуальных макрофагов, которые являются важным источником провоспалительных цитокинов. При этом регуляторные функции децидуальных макрофагов обеспечивают контроль всех стадий развития плаценты и формирование иммунологической толерантности, зависящей от микроокружения [23].

Ведущим механизмом иммуносупрессии, который предупреждает чрезмерный воспалительный ответ организма, является активация синтеза белков острой фазы воспаления. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин с ожирением различной степени значительно возрастает уровень вЧСРБ – вторичного медиатора воспалительного ответа: при ожирении I степени он возрос в 1,37 раза, при ожире-

Таблица. Метаболические показатели и содержание медиаторов системного воспаления в плазме крови у беременных женщин с ожирением различной степени (M±SEM)

Показатель	Контрольная группа	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени
Индекс НОМА-IR, у.ед.	1,75±0,25 (28)	3,82±0,48*	4,25±0,74*	3,81±1,53 (10)
Инсулин, мкЕд/мл	9,43±1,28 (31)	20,74±2,27*	23,73±3,94*	19,76±6,73 (10)
ТНФ-α, нг/мл	3,73±0,52 (31)	7,01±0,62*	5,71±0,72*	4,59±1,45 (10)
ИЛ-1β, пг/мл	10,68±3,17 (10)	19,16±3,30 (52)	18,39±4,31 (20)	11,78±3,11 (4)
ИЛ-6, пг/мл	9,57±1,59 (10)	21,89±6,15 (52)	18,49±2,26* (20)	4,48±0,28* (4)
вчСРБ, мг/л	7,78±0,92 (31)	10,66±0,65* (77)	14,00±0,96* (35)	13,72±1,65* (10)

* – в данной таблице различия достоверны при сравнении с контрольной группой (p<0,05)

нии II и III степени – в 1,80 и 1,76 раза соответственно по сравнению с контролем (таблица). Характер изменений данного показателя и цитокинового профиля у беременных с ожирением отражает развитие воспалительного процесса с замедленным течением.

Для оценки взаимосвязи между ИР и концентрацией инсулина в крови у беременных с ожирением и содержанием провоспалительных цитокинов мы провели корреляционный анализ. Выявлена наиболее тесная положительная связь между показателями НОМА-IR и содержанием ИЛ-1β (r=0,769; p=0,0001), ИЛ-6 (r=0,563; p=0,0001); более слабая связь с ТНФ-α (r=0,287; p=0,001). Аналогичная корреляционная зависимость выявлена между уровнем инсулина в крови и параметрами цитокинов: наибольший коэффициент корреляции, свидетельствующий о высокой степени связи исследуемые показатели, наблюдается между уровнями инсулина и ИЛ-1β (r=0,754; p=0,0001), несколько меньше – между содержанием инсулина и ИЛ-6 (r=0,558; p=0,0001), а также с ТНФ-α (r=0,280; p=0,001). На характер изменений цитокинового профиля у беременных с ожирением III степени, вероятно, оказывает влияние усиление апоптоза адипоцитов и развитие адипоцитарной дисфункции.

Следовательно, с прогрессированием ИР и компенсаторной гиперинсулинемии у беременных с ожирением нарастает продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ТНФ-α, что подтверждает патогенетическую связь между ИР и развитием системного воспаления, инициированного избыточным накоплением триглицеридов в адипоцитах. Повышение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 наблюдалось у женщин с осложненным течением беременности ранних сроков [24]. Автором сделан вывод о том, что изменения баланса провоспалительных и противовоспалительных медиаторов могут быть критерием угрозы прерывания беременности.

Таким образом, существует тесная патогенетичес-

кая взаимосвязь между инсулинорезистентностью и замедленным воспалительным ответом у беременных женщин с ожирением различной степени.

ВЫВОДЫ

1. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия у беременных с ожирением ассоциируется с развитием системного воспаления, о чём свидетельствует повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) и ТНФ-α.
2. У беременных с ожирением повышается концентрация высокочувствительного СРБ – маркера воспаления, уровень которого отражает степень ожирения.
3. Положительная корреляционная связь между степенью инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемией и уровнем цитокинов в крови обосновывает важное патогенетическое значение системного воспаления для прогрессирования ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братусь В.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза (лекция) / В.В. Братусь, Т.В. Талаева // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 90-96.
2. Нетребенко А.А. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 104-113.
3. Tzirpanlis G. Inflammation in Atherosclerosis and Other Conditions: A Response to Danger / G. Tzirpanlis // Kidney Blood Press Res. - 2005. - V. 28 (4). - P. 211-217.
4. Залюбовская Е.И. Влияние комплексной терапии метаболического синдрома на особенности цитокинового обмена / Е.И. Залюбовская // Международный медицинский журнал. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 68-70.
5. Серкова В.А. С-реактивный протеин як критерій

- неспецифічної запальної реакції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В.А. Серкова, Ахмер Махмуд Салим Альзуби // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 33-37.
6. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В.Н. Титов // Клиническая медицина. – 2014. – № 4. – С. 27-38.
 7. Weisberg S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. Mc. Cann, M. Desai et al. // J. of Clinical Investigation. – 2003. – V. 112. – P. 1796-1808.
 8. Суханова Г.А. Биохимия клетки / Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров. – Томск: Чародей, 2000. – 184 с.
 9. Маянский Н.А. Каспазозависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптогенный эффект туморнекротического фактора альфа / Н.А. Маянский // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 15-18.
 10. Ооржак У.С. Апоптоз адипоцитов и прогрессирующие формы ожирения у детей / У.С. Ооржак, Т.Е. Таранушенко, А.Б. Салмина и др. // Проблемы эндокринологии. – 2007 – Т. 53, № 1. – С. 24-26.
 11. Якобисяк М. Імунологія (переклад з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як). – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
 12. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора NF-κB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65-72.
 13. Sung K.C. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension / K.C. Sung, J.U. Suh, B.S. Kim [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2003. – V. 16. – P. 429-433.
 14. Игитова М.Б. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (Обзор литературы) / М.Б. Игитова, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, Е.Н. Воробьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 6. – С. 3-8.
 15. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение – новое инфекционное заболевание? (Обзор литературы) / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 63-71.
 16. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 5. – С. 61-66.
 17. Луценко Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н.С. Луценко. – К.: Здоров'я, 1986. – 112 с.
 18. Тарасенко К.В. Вклад лептина в развитие инсулинорезистентности у беременных с ожирением / К.В. Тарасенко // Медицинские новости Грузии. – 2014. – №3 (228). – С. 59-63.
 19. Gregor M.F. Inflammatory mechanisms in obesity / M.F. Gregor, G.S. Hotamisligil // Annu. Rev. Immunol. – 2011. – V. 29. – P. 415-445.
 20. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – V. 259. – P. 87-91.
 21. Бурмистр Г.Р. Наглядная иммунология (пер. с англ.) / Г.Р. Бурмистр, А. Пецутто. – Москва: БИНОМ, 2007. – 320 с.
 22. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – V. 444. – P. 860-867.
 23. Соколов Е.И. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов // Терапевтический архив. – 2002. – № 1. – С. 40-43.
 24. Трофимович О.В. Особливості цитокінового статусу жінок із ранніми втратами вагітності / О.В. Трофимович // Здоров'я жінчини. – 2014. – № 2 (88). – С. 101-103.

ASSOCIATIONS OF INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA WITH MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY OF DIFFERENT CLASSES

K.V. TARASENKO, T.V. MAMONTOVA, L.E. VESNINA

Higher State Educational Institution “Ukrainian Medical Stomatological Academy” Poltava, Ukraine

Abstract

The aim of the present work is to analyze the associations of insulin resistance and hyperinsulinemia with primary and secondary markers of systemic inflammation in pregnant women with obesity.

We studied the indicator of insulin resistance HOMA-IR index, compensatory hyperinsulinemia, blood levels of cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6, and concentration of high sensitivity C-reactive protein in 153 pregnant women of obesity classes I, II and III. We found strong positive correlations of the degree of insulin resistance, severity of hyperinsulinemia and concentrations of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6. A weaker association was found for the same parameters and TNF- α . We postulate an important pathogenetic role of systemic inflammation in progression of insulin resistance and hyperinsulinemia that depend on the severity of obesity in pregnant women.

Key words: pregnancy, obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, systemic inflammation, cytokines.