

## МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

*Мета роботи – вивчення механізмів прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня.*

*У прогресуванні інсулінорезистентності у вагітних жінок з різним ступенем ожиріння провідну роль відіграють “ендоплазматичний стрес”, макрофагальна інфільтрація жирової тканини, підвищена продукція прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та лептину, які ініціюють розвиток системного запалення з уповільненим перебігом.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ожиріння, вагітність, інсулінорезистентність, інтерлейкіни, системне запалення.

ВСТУП. Ожиріння – одне з найбільш розповсюджених соціально значущих захворювань, яке є фактором ризику акушерських та перинатальних ускладнень: невиношування вагітності, гестози, фетоплацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, порушення контрактильної здатності матки та інші [4, 12, 15].

Ініціальним механізмом розвитку ускладнень при ожирінні, на думку більшості дослідників, є інсулінорезистентність – зниження чутливості клітин до інсуліну [6, 18]. Екзогенними факторами, які спричиняють розвиток інсулінорезистентності, є надмірне харчування та малорухливий спосіб життя.

Фізіологічна інсулінорезистентність характерна для перебігу вагітності у жінок з нормальною масою тіла. Вона направлена на адекватне забезпечення інтенсивного росту плода, який на три порядки вищий, ніж інтенсивність росту тканин матері (матка, молочні залози) [3]. Перша половина вагітності супроводжується збільшенням утилізації глюкози, а в ІІІ триместрі у плода спостерігається накопичення жиру [8]. В осіб з ожирінням  $\beta$ -клітини секретують підвищену кількість проінсуліну, реакція на введення інсуліну знижена, а підшлункова залоза реагує гіпертрофією острівців Лангерганса [2].

Мета даної роботи – вивчення біохімічних механізмів прогресування розвитку інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня.

© К. В. Тарасенко, 2014.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням перебувало 122 вагітних жінки з ожирінням різного ступеня, віком від 18 до 36 років, терміном вагітності 9–12 тижнів, із яких першу групу склали 43 вагітних з ожирінням І ступеня, другу групу – 35 вагітних з ожирінням ІІ ступеня та третю групу – 10 вагітних з ожирінням ІІІ ступеня. Контрольна група включала 34 жінок з фізіологічною масою тіла аналогічного віку та терміну вагітності. Ступінь ожиріння вагітних оцінювали за методом Н. С. Луценко [7].

Обстежені жінки дали інформовану згоду на проведення клініко-біохімічних досліджень. Проби крові для досліджень забирали з ліктьової вени вранці натщесерце. Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору “Insulin Elisa” (Німеччина), вміст глюкози – глюкозооксидазним методом. Наявність інсулінорезистентності оцінювали за індексом CARO, який розраховували за формулою: Індекс CARO = Глюкоза (ммоль/л) / Інсулін (мкОд/мл).

Системне запалення оцінювали за рівнем цитокінів – ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, а також високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ), які визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи (ЗАТ “Вектор-Бест”, Росія) та CRPELISA (DRG, США) відповідно.

Обробку матеріалів досліджень проводили з використанням комп’ютерної програми Statistica 6,0 (StatSoft, США) та методом варіаційної статистики з використанням t-критерію

Стьюдента. Достовірними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Встановлено, що інсулінорезистентність у вагітних з ожирінням прогресує з підвищенням маси тіла та ступеня ожиріння (таблиця). Так, індекс CARO у вагітних з ожирінням I ступеня становив 82,9 %, при ожирінні II ступеня – 41,4 %

порівняно з контрольною групою вагітних (з нормальною масою тіла). Це означає, що зі збільшенням інсулінорезистентності відповідно зменшується надходження в клітини глюкози з участю транспортних систем GLUT-4. За цих умов виникає компенсаторна гіперінсулінемія як прояв активації функції підшлункової залози у вагітних залежно від ступеня ожиріння (таблиця).

Таблиця – **Метаболічні показники у вагітних жінок залежно від ступеня ожиріння (M±m)**

Показник	Контрольна група	Основна група		
		ожиріння I ступеня	ожиріння II ступеня	ожиріння III ступеня
Маса тіла, кг	61,32±1,99	86,45±1,98*	95,38±2,37*	104,75±3,30*
Інсулін, мкОД/мл	13,97±2,02	21,99±5,45	38,90±10,72	23,85±4,11
Глюкоза, ммоль/л	4,19±0,07	4,32±0,10	4,40±0,11	4,68±0,28
Індекс CARO, ум. од.	0,41±0,04	0,34±0,04	0,17±0,03*	0,31±0,07
Інтерлейкін-1β, пг/мл	8,37±1,38	14,71±1,97*	18,39±4,31*	11,78±3,11
Інтерлейкін-6, пг/мл	8,91±1,47	15,70±2,68*	18,49±2,26*	4,48±0,28*
вЧСРБ, мг/л	7,58±0,97	10,93±0,68*	14,0±0,96*	14,12±1,79*

Примітка. \* – достовірність різниці з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Ожиріння характеризується надмірним накопиченням в адипоцитах ліпідних вакуолей великих розмірів [11], що порушує функцію всіх органел, особливо ендоплазматичного ретикулума, та сприяє формуванню “ендоплазматичного стресу”, незавершеного фолдинга – синтезу білків з порушеною просторовою формою, що знижує їх біологічну активність. Ожиріння асоціюється з макрофагальною інфільтрацією жирової тканини [19]. У відповідь на утворення нефізіологічних протейнів клітини імунної системи продукують цитокіни – первинні медіатори системного запалення [13, 16]. Про запуск системного запалення з уповільненим перебігом при ожирінні свідчать підвищена продукція цитокінів та ініціація синтезу білків гострої фази – вторинних медіаторів системного запалення, зокрема С-реактивного білка.

За нашими даними, у вагітних з ожирінням вміст прозапальних цитокінів – ІЛ-1β та ІЛ-6 зростає зі збільшенням маси тіла, досягаючи максимальних значень у жінок з ожирінням II ступеня (таблиця). Доведено, що порушення продукції цитокінів та надмірна запальна відповідь можуть бути причиною переривання вагітності в ранні терміни [14, 17].

Про розвиток системного запалення з уповільненим перебігом у вагітних з ожирінням свідчить паралелізм змін вмісту ІЛ-1β, ІЛ-6 та вЧСРБ в сироватці крові залежно від ступеня ожиріння (таблиця).

Системне запалення вважають одним із важливих механізмів розвитку “хвороб цивілізації” [5].

Суттєвий внесок у розвиток інсулінорезистентності робить гуморальний медіатор лептин, який відіграє роль ліпостата шляхом зменшення відчуття голоду та зниження апетиту [13]. Раніше було показано, що ожиріння у вагітних супроводжується підвищенням продукції лептину та розвитком лептинорезистентності [10]. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що лептин сприяє утворенню цитотоксичного пероксинітриту [1], який викликає розвиток “нітрозативного стресу”, що включає мітохондріальну дисфункцію та індукцію апоптозу [9].

Таким чином, механізми прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням досить складні. Провідну роль у формуванні інсулінорезистентності у вагітних з різним ступенем ожиріння відіграють “ендоплазматичний стрес”, макрофагальна інфільтрація жирової тканини, підвищена продукція прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6) та лептину, які ініціюють розвиток системного запалення з уповільненим перебігом.

**ВИСНОВКИ.** 1. Підсилення інсулінорезистентності та гіперінсулінемія у вагітних жінок залежать від ступеня ожиріння.

2. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням реалізують такі механізми: надмірне накопичення тригліцеридів в адипоцитах, що ініціює підвищення продукції прозапальних цитокінів, розвиток системного запалення з уповільненим перебігом, а також лептинорезистентність.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив лептину на утворення NO, O<sub>2</sub><sup>-</sup> і ONOO<sup>-</sup> в ендотеліальних клітинах / М. М. Корда, Т. Я. Ярошенко, С. М. Самборська, І. В. Корда // Мед. хімія. – 2009. – **11**, № 3. – С. 13–17.
2. Генес С. Г. Тучність і функції β-клеток інсулярного апарату піджелудочної залози / С. Г. Генес // Клин. медицина. – 1974. – № 7. – С. 25–32.
3. Гордюнина С. В. Інсулінорезистентність і метаболізм: її роль при фізіологічній вагітності і гестозі / С. В. Гордюнина // Терапевт. арх. – 2008. – № 11. – С. 85–89.
4. Диндар О. А. Особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок з метаболічним синдромом / О. А. Диндар // Семейная медицина. – 2014. – № 2(52). – С. 150–153.
5. Кайдашев І. П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как фактор развития болезней цивилизации / И. П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5 (97). – С. 103–108.
6. Коваленко В. Н. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, А. Ю. Яковенко // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С. 98–105.
7. Луценко Н. С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н. С. Луценко. – К.: Здоров'я, 1986. – 112 с.
8. Оркодашвили Л. Ш. Сахарный диабет и беременность / Л. Ш. Оркодашвили, В. В. Потин, Н. Г. Кошелева // Пробл. эндокринологии. – 1987. – **33**, № 2. – С. 82–87.
9. Ставнійчук Р. В. Діабетична нейропатія / Р. В. Ставнійчук, Т. М. Кучмеровська // Ендокринологія. – 2014. – **19**, № 2. – С. 156–166.
10. Тарасенко К. В. Вклад лептина в развитие инсулинорезистентности у беременных с ожирением / К. В. Тарасенко // Медицинские новости Грузии. – 2014. – № 3(228). – С. 59–63.
11. Татонь Я. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение / Я. Татонь. – Варшава: Польское мед. издательство, 1981. – 363 с.
12. Тимошина И. В. Влияние ожирения на формирование акушерских осложнений / И. В. Тимошина, Л. М. Комиссарова, В. А. Бурлев // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 3–5.
13. Титов В. Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В. Н. Титов // Клин. медицина. – 2014. – № 4. – С. 20–30.
14. Трофимович О. В. Особливості цитокінового статусу жінок із ранніми втратами вагітності / О. В. Трофимович // Здоровье женщины. – 2014. – № 2(88). – С. 101–103.
15. Шелестова Л. П. Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституційним ожирінням (патогенез, профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Л. П. Шелестова; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – К.: [б.в.], 2012. – 40 с.
16. Якобисяк М. Імунологія (переклад з польської за ред. проф. В. В. Чоп'як). – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
17. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, J. Candenas, V. Abrahams, S. Guller // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011. – **1221**. – P. 80–87.
18. Matsusava Y. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism / Y. Matsusava, T. Funahashi, T. Nakamura // J. Atheroscler. Thromb. – 2011, **18**. – P. 629–639.
19. Weisberg S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. Mc Cann, M. Desai [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – **112**. – P. 1796–1808.

К. В. Тарасенко

УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА

## МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

## Резюме

Цель работы – изучение механизмов прогрессирования инсулинорезистентности у беременных женщин с ожирением разной степени.

В прогрессировании инсулинорезистентности у беременных женщин с ожирением разной степени ведущую роль играют “эндоплазматический стресс”, макрофагальная инфильтрация жировой ткани, повышенная продукция провоспалительных цитокинов и лептина, которые инициируют развитие системного воспаления с замедленным течением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, беременность, инсулинорезистентность, интерлейкины, системное воспаление.

## **MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE PROGRESSION IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY**

### **Summary**

*The aim of the present study is to research mechanisms of insulin resistance progression in pregnant women of different obesity classes.*

*An excessive accumulation of large lipid vacuoles initiating "endoplasmic stress", a macrophagal infiltration of the adipose tissue and an increased production of proinflammatory interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6) together with slow systemic inflammation and development of leptin resistance greatly contribute to insulin resistance progression in pregnant women with obesity.*

**KEY WORDS: obesity, pregnancy, insulin resistance, interleukins, systemic inflammation.**

*Отримано 10.07.14*

**Адреса для листування:** *К. В. Тарасенко, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36023, Україна.*